André LEMAIRE

Interne des Hôpitaux

Préparateur à la Faculté

Docteur en Médecine

ÉTUDE CLINIQUE BIOLOGIQUE ET PATHOGÉNIQUE

DES DÉPOTS CHOLESTÉRINIQUES

Travail du Service du Professeur LŒPER

PARIS

AU COMMERCE DES IDÉES

26, Boulevard Saint-Michel, 26

—

1928

ÉTUDE CLINIQUE
BIOLOGIQUE ET PATHOGÉNIQUE
DES DÉPOTS CHOLESTÉRINIQUES

André LEMAIRE

Interne des Hôpitaux

Préparateur à la Faculté

Docteur en Médecine

ÉTUDE CLINIQUE BIOLOGIQUE ET PATHOGÉNIQUE DES DÉPOTS CHOLESTÉRINIQUES

Travail du Service du Professeur LŒPER

PARIS

AU COMMERCE DES IDÉES

26, Boulevard Saint-Michel, 26

—

1928

DU MÊME AUTEUR

L'appendicite chronique : ses complications. *Journal Médical Français*, n° 4 du 30 avril 1924, t. XIII (En collaboration avec MM. G. Faroy et J. Baumann).

Les injections intraveineuses et intramusculaires de somnifène dans les états psychopathiques et névropathiques. *Bull. et M. de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, n° 37, t. XLVIII du 12 décembre 1924 (En collaboration avec M. Crouzon).

Hirsutisme avec diabète et troubles psychiques. Discussion sur l'origine endocrinienne. *Bull. et M. de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, n° 38, t. XLVIII du 19 décembre 1924 (En collaboration avec MM. Crouzon et Marquézy.

Tumeur de la région paracentrale postérieure avec symptômes pseudo-cérébelleux. *Revue Neurologique*, 1925, t. I, p. 71 (En collaboration avec M. Alajouanine).

Des injections lipiodolées comme procédé d'exploration et de traitement des sérites tuberculeuses. *Presse médicale* du 17 février 1926, n° 14, p. 209 (En collaboration avec M. Noël Fiessinger).

Métastases cérébrales et cardiaques d'un cancer du rein. *Bull. et M. de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1926, t. I, 3e série, p. 1169 (En collaboration avec M. P. Harvier.

Rhumatisme chronique tuberculeux. Inoculation positive du liquide articulaire. *Bull. et M. de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1926, t. L, 3e série, p. 509 (En collaboration avec MM. P. Harvier et J. Rachet.

Artérite des membres inférieurs à forme œdémateuses. *Bull. et M. de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, séance du 1er avril 1927 (En collaboration avec M. P. Harvier).

Exploration lipiodolée dans les artérites des membres inférieurs. *Bull. et M. de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, séance du 1er avril 1927 (En collaboration avec M. P. Harvier).

Abcès du foie volumineux et unique à pneumocoques. *C. R. de la Société de Pédiatrie*, séance du 15 février 1927 (En collaboration avec MM. Lesné et Robert Clément).

Etude anatomique d'un cas de lymphogranulomatose avec participation du foie et de la rate. *Bull. et M. de la Société Médicale des Hôpitaux*, n° 18, 2 juin 1927, p. 760 (En collaboration avec MM. O. Crouzon et Ivan Bertrand).

Immunisation antidiphtérique par voie nasale. *Journal des Praticiens* du 10 septembre 1927, p. 593 (En collaboration avec MM. Lesné et Marquézy).

Immunisation antidiphtérique par voie nasale chez l'enfant. *C. R. de la Société de Pédiatrie*, séance du 17 mai 1927 (En collaboration avec MM. Lesné, Marquézy et Monmiguant).

Péricardite tuberculeuse traitée par les injections locales de lipiodol. *Bull. et M. de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1926, t. L, 3e série, p. 166.

Péricardite tuberculeuse à épanchement traitée avec succès par les injections intrapéricardiques de lipiodol. *Bull. et M. de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, année 1925, t. XLIX, p. 1135 (En collaboration avec M. Noël Fiessinger).

Spirochétose ictérigène avec manifestations aortiques transitoires. *Bull. et M. de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1928, n° 3 du 2 février 1928, p. 83 (En collaboration avec MM. Lœper et Schulmann).

L'intra-dermo-réaction cholestérinée dans les maladies précipitantes. *Bull. et M. de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1928, n° 4 du 9 février, p. 151 (En collaboration avec M. Lœper).

Pouls lent permanent et néphrite aiguë chez un hérédo-syphilitique, amélioration par le traitement spécifique. *Bull. et*

M. de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 1928, n° 4 du 9 février, p. 131 (En collaboration avec MM. Mougeot et Schulmann).

Un cas de Bradycardie nodale. *Bull. et M. de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, séance du 3 février 1928 (En collaboration avec M. Mougeot).

L'évolution biologique de la dermo-réaction à la cholestérine. *C. R. Soc. Biologie*, séance du 14 janvier 1928 (En collaboration avec M. Lœper).

Le pouvoir cholestérolytique du sérum humain normal et pathologique. *C. R. Soc. Biologie*, séance du 14 janvier 1928 (En collaboration avec MM. Lœper et A. Lesure).

La résorption dans les tissus de la cholestérine. *C. R. Soc. Biologie*, séance du 14 janvier 1928 (En collaboration avec MM. Lœper et J. Tonnet).

A MON PÈRE LE DOCTEUR LEMAIRE

A MA MÈRE

A MON FRÈRE

AUX MIENS

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LŒPER

Professeur de Thérapeutique

Médecin de l'Hôpital Tenon

Officier de la Légion d'Honneur

Que nous tenons à remercier particulièrement pour l'affectueuse bienveillance qu'il n'a cessé de nous témoigner depuis le début de nos études médicales, pour les conseils qu'il nous a prodigués dans l'élaboration de ce travail, pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de cette Thèse.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR LESNÉ

Médecin de l'Hôpital Trousseau

Officier de la Légion d'Honneur

Témoignage de ma gratitude et de ma respectueuse affection.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

1916-1917. *Stage.* M. le Professeur CHAUFFARD.
M. le Docteur WALTER.
1920. M. le Professeur agrégé N. FIESSINGER.
1921. *Externat.* M. le Docteur LAUNAY.
1922. M. le Professeur LŒPER.
1923. *Internat provisoire.* M. le Docteur FAROY.
1924. *Internat.* M. le Docteur CROUZON.
1925. M. le Professeur agrégé N. FIESSINGER.
1926. M. le Professeur agrégé HARVIER.
M. le Docteur LESNÉ.
1927. M. le Professeur LŒPER.

A MM. les Docteurs STEVENIN, MARQUÉZY, ALAJOUANINE, LÉCHELLE, Ch. RICHET Fils, *Médecins des Hôpitaux.*

A mes Conférenciers Docteur DUCASTAING, Docteur Léon BINET, Professeur agrégé, *Médecin des Hôpitaux.* Docteur DE GENNES, *Médecin des Hôpitaux.*

Aux Docteurs SCHULMANN, M. E. BINET, BAUMANN, MOUGEOT, TONNET, LESURE.

PREMIÈRE PARTIE

INTRODUCTION

Les maladies de la nutrition groupées naguère encore comme des manifestations de la diathèse arthritique ont subi depuis ces vingt dernières années un démembrement progressif. Le diabète, la goutte, l'oxalémie, l'obésité, pour n'en citer que quelques-unes, ont été successivement individualisées, s'affirmant chacune comme la conséquence d'un trouble du métabolisme de telle ou telle substance organique ou minérale. En même temps que se poursuivait ce démembrement, le rôle de la cholestérine à peine entrevu à la fin du siècle dernier, s'est révélé de plus en plus important : c'est que d'une part les variations de la cholestérinémie sont en quelque sorte un témoin facile à caractériser d'une viciation du métabolisme des lipoïdes et que d'autre part la choslestérine se retrouve dans nombre des concrétions viscérales tégumentaires ou articulaires qu'on observe au cours de l'évolution des maladies préci-

pitantes. Ces maladies, notre maître le Dr Lœper, en 1920, dans une leçon à la Faculté, les définissait comme « la conséquence d'une accumulation dans le sang de certaines substances minérales ou organiques, dont la surproduction, l'insuffisance de destruction ou d'élimination ont amené la rétention ». Plus récemment, avec M. Debray, dans son rapport au Congrès de Vittel, il les considérait comme « des maladies floculantes résultant de l'instabilité des solutions humorales ».

C'est à son instigation que nous avons cherché à préciser le rôle de la cholestérine dans leur production, et à donner des test qui puissent servir à les reconnaître. L'exposé de ces recherches cliniques et expérimentales, poursuivies dans son service, fera l'objet de ce travail.

HISTORIQUE

L'importance de la cholestérine ne s'est affirmée que depuis quelques années. Découverte par Conradi en 1775 dans les calculs biliaires, nettement définie en 1815 à la suite des travaux de Chevreul, elle donna lieu rapidement à de nombreuses recherches et sa présence fut constatée dans la bile, le foie, le tissu nerveux, le sang, le cristallin, le méconium, la plupart des humeurs normales et pathologiques. « On reconnut bientôt que ce corps faisait partie intégrante de tous les tissus. Il apparaît ainsi comme un des constituants primaires de la cellule, et ce fait à lui seul faisant pressentir l'importance de son rôle biologique ».

On essaya bientôt d'expliquer sa signification. Lehmann la considère comme un produit d'oxydation des graisses ; pour Miahle elle résulte de la transformation des albuminoïdes, à la faveur d'un ralentissement des oxydations. Carpenter puis Dalton n'y voient qu'un produit de désintégration du tissu nerveux destiné à être éliminé de l'organisme par l'intermédiaire du foie et de la bile.

Flint, en 1862, en se basant sur ses dosages de cholestérine dans le sang du chien prélevé dans différentes régions de l'organisme, émet l'hypothèse suivante : « La cholesté-

rine est un produit excrémentiel formé en grande partie par la désassimilation du cerveau et des nerfs, séparé du sang par le foie, déversé dans la partie supérieure de l'intestin grêle avec la bile, transformé en stercorine pendant son trajet dans le tube digestif et excrété par le rectum à l'état de stercorine (c'est la coprostérine actuelle) ». Cette conception ne saurait plus être invoquée, car les techniques modernes de dosage n'ont pas permis de confirmer les résultats de Flint. On doit toutefois retenir que le premier, il prouva l'existence d'une hipercholestérinémie au cours de certains ictères et de certaines cirrhoses du foie.

Par la suite l'importance biologique de la cholestérine grandit. On lui reconnait successivement un pouvoir antihémolytique vis-à-vis de la saponine (Ramson), des savons et de certaines hémolysines (Iscovesco et Foucault), puis un pouvoir antitoxique vis-à-vis du venin de serpent (Phisalix) ; d'autre part Virchow décèle la cholestérine dans les plaques athéromateuses de l'aorte. Malassez, puis Chambard supposent qu'elle entre pour une forte proportion dans la constitution des plaques de xanthelasma, opinion que confirment en 1908 Pinkus et L. Pick.

Parallèlement se poursuivent toute une série de recherches destinées à préciser le cycle de la cholestérine dans l'organisme. Kausch, Thomas et Jamkau, Goodman, Kusumoto étudient la cholestérinocholie dans ses rapports avec la cholestérinémie ; Naünyn montre qu'on ne peut consi-

dérer la cholestérine biliaire comme un produit d'excrétion hépatique : elle est secrétée directement par l'épithelium des voies biliaires. Successivement Jomier en 1908, Aschoff et Bacmeister en 1909, Guy Laroche et Flandin en 1912 vérifient cette opinion, en décelant des gouttelettes graisseuses, biréfrigentes, cholestériniques dans les voies biliaires.

Les diverses propriétés biologiques de la cholestérine lui assurent par ailleurs de nombreuses applications thérapeutiques : Lemoine et Gérard pensent qu'elle joue un rôle important dans la résistance de l'organisme à la tuberculose.

C'est seulement à partir de 1912, grâce aux travaux de Chauffard et de ses élèves et à la méthode de dosage simple et précise que proposa Grigaut que se trouve établi le *métabolisme de la cholestérine* dans l'organisme à l'état normal et pathologique.

A l'état normal la cholestérine provient en grande partie de l'alimentation comme le prouvent l'élévation de son taux sanguin après un repas riche en graisse, sa chute au cours du jeûne et de l'inanition. Cette influence alimentaire mise à part, la cholestérinogenèse dépend avant tout des glandes endocrines, particulièrement des surrénales et du corps jaune.

Les surrénales ne sont pas qu'un entrepôt emmagasinant la cholestérine du sang quand celle-ci est en excès comme le soutiennent Laudau et Mac-Nee. Bien au con-

traire, Chauffard, Guy Laroche et Grigaut la considèrent comme un organe producteur, parce que leur teneur en cholestérine varie d'une façon étroitement parallèle à celle du sang et parce que d'après Porak et Quinquaud le sang de la veine capsulaire contient plus de cholestérine que celui de l'artère. Les mêmes résultats ont été obtenus par Lœper et Decourt. Elles réalisent donc un foyer permanent de cholestérinogenèse.

Le corps jaune a un rôle tout aussi important mais temporaire, ne jouant que pendant les phases de la vie génitale. Quant au foie s'il intervient en tant qu'organe éliminateur, faisant passer la cholestérine du sang à la bile, il a sans doute un rôle plus complexe ; il élimine plus de cholestérine que n'en contient la bile ; il est probable, comme l'ont soutenu Klinkert et Grigaut que la cellule hépatique transforme une partie de la cholestérine en acide cholalique.

A l'état pathologique, les troubles du métabolisme de la cholestérine se résument en deux classes :

— D'une part les *hypocholestérinémies* des infections aiguës, suivies pendant la convalescence d'une hypercholestérinémie réactionnelle parallèle au développement de l'immunité ;

— D'autre part les *hypercholestérinémies* qui s'observent dans les ictères par rétention, la lithiase biliaire, le xanthome ou le xanthelasma, les néphrites chroniques, la grossesse.

Ces dernières n'ont pas une pathologie univoque :

— Les unes *actives* sont dues à une hypergenèse ; on les observe au cours de l'hyperépinéphrie des cardio et néphrosclérose ;

— Les autres *passives* par rétention se voient surtout chez les hépatiques.

En clinique elles peuvent se présenter sous deux types différents ;

— Tantôt il s'agit d'une simple rétention sérique sans précipitation locale telle par exemple celle de la grossesse ;

— Tantôt elle s'accompagne en certains points de l'organisme de concrétions cholestériniques. Ces deux types ne sont d'ailleurs pas si distincts car une hypercholestérinémie pure si elle se prolonge, peut en arriver plus ou moins rapidement à la phase de fixation locale.

Ainsi Chauffard en 1911 put-il énoncer la loi des dépôts cholestériniques locaux : « Toute hypercholestérinémie chronique tend à provoquer des dépôts locaux de cholestérine dont le siège varie suivant la nature de la maladie ». Ces dépôts locaux sont d'ordre très divers ; la lithiase biliaire en représente le type le plus commun et il n'est pas besoin d'insister sur la nouvelle conception pathogénique de la lithiase qu'apporta la notion d'hypercholestérinémie ; mais à côté d'elle il faut ranger aussi les différents types de xanthome, le gerontoxon, le synchisis étincelant, la rétinite albuminurique.

Les publications de ces dernières années n'ont fait qu'ajouter aux conclusions de Chauffard et de ses élèves ; elles n'y ont rien modifié.

1) Nous signalerons seulement diverses études ayant trait à la cholestérinogenèse.

Abelous et Soula reconnaissant à la rate une fonction cholestérinogénique, Colombiès expose dans sa thèse (1924) ses recherches cliniques et expérimentales sur la cholestérine ; il confirme le rôle des glandes endocrines et de la rate dans la cholestérinogenèse et montre que l'intégrité du foie est indispensable pour permettre l'hypercholestérinémie ; Laskownicki met en évidence l'influence d'agents divers (sels minéraux, abcès de fixation) sur le taux de la cholestérine sanguine ; — des résultats analogues sont obtenus par Aversenq Maurin et Sermet avec le thorium X.

2) Deux faits d'une portée bien plus considérable doivent être nettement dégagés. Ils méritent qu'on y insiste ; c'est d'une part le rôle du pancréas dans la régulation de l'équilibre cholestérinémique, d'autre part l'étude plus approfondie des concrétions cholestériniques ;

a) C'est en étudiant le métabolisme des *lipoïdes* chez les *diabétiques* que le rôle de l'insuline fut démontré dans l'équilibre cholestérinogénique ; la cholestérine en effet constitue une part importante des graisses du sang et de ses variations d'après Josselin et Bloor, sont la plupart du temps parallèles à celles des acides gras et des lipoïdes

totaux. Des travaux d'Apert, Péchery et Rouillard, de Chauffard, Guy Laroche et Grigaut, de Biscous et Rouzaud, de Colombiès, il résulte que chez les diabétiques, la valeur pronostique de la cholestérinémie est supérieure à celle de la glycémie.

Or, Labbé et J. Heitz se fondant sur 50 dosages prouvent que la cholestérinémie s'accroît avec la gravité du diabète en même temps que s'accentuent l'acidose et la dénutrition. Aux dires de Chabrol, ce serait également au cours du diabète que s'observeraient les plus fortes hypercholestérinocholies ; M. Labbé et E. Tarnalet, confirmant les observations de Widal, Abrami, Weill et Laudat, les conclusions de la thèse d'Alboukrek, montrent que l'insuline agit plus énergiquement et plus rapidement sur le métabolisme des graisses que sur celui des hydrates de carbone. Deux de leurs malades en fournissent une preuve en quelque sorte expérimentale, chez qui l'insuline fit baisser rapidement la cholestérine du sang alors qu'elle n'influait pas sur la glycémie ; au cours des artérites oblitérantes des diabétiques, l'insuline exerce également une action réductrice remarquable sur la teneur du sang en lipoïdes. De tous ces faits on peut conclure que le pancréas, par sa sécrétion interne, détruit de la cholestérine et ceci cadre avec les constatations expérimentales de Nitzescu, Popescu, Notesti et Cadariu, démontrant que l'ablation totale de cette glande entraîne une hypercholestérinémie. Mais il est à remarquer que l'insuline est

loin d'avoir la même action sur toutes les hypercholestérinémies ; elle n'agit pas sur celle de la lithiase biliaire. Sans doute peut-on penser que l'insuline physiologiquement antagoniste de l'adrénaline, ne peut réduire que les hypercholestérinémies dues à l'hyperépinéphrie.

b) *L'étude des concrétions* poursuivies parallèlement au triple point de vue chimique, histologique et pathogénique révèle l'importance que prend la cholestérine dans leur formation. Son rôle est plus général qu'on ne le présumait à la suite des premiers travaux de Chauffard.

Les tophi goutteux ne sont pas qu'un dépôt uratique ; aux conclusions anciennes de Garrod et Budd, de Ruhl, les publications de Minkowski, de Sicard et Moutier, puis de Chauffard et Troisier, enfin de Chauffard et Wolf sont venues ajouter la notion d'une précipitation associée de cholestérine. Les dosages de Grigaut portant sur différents tophi ont donné les résultats suivants :

2 gr. 90	d'acide urique	pour 7 gr. 60	de cholestérine
63 gr. 40	—	10 gr.	—
92 gr. 40	—	10 gr. 70	—
72 gr. 50	—	121 gr.	—
28 gr. 60	—	15 gr. 30	—

La cholestérine participe donc pour une part très importante à l'édification du tophus.

L'examen histologique en donne une preuve de plus. Sur les coupes à la congélation, on met en évidence une

masse centrale anhiste, de nature adipolipoïdique et formée de cristaux tabulaires, entourée d'une couronne de fines aiguilles d'urates, le tout étant bordé par une réaction giganto-cellulaire intense ; beaucoup de cellules géantes s'agglutinent aux cristaux et même les englobent ; ces constatations histologiques sont à rapprocher de celles de Roussy concernant les dépôts secondaires de cholestérine dans les tumeurs autour desquels s'observent les mêmes réactions cellulaires. Au point de vue pathogénique d'ailleurs, cette double précipitation des tophi goutteux s'explique facilement si on se rappelle que la goutte est à la fois une maladie hyperuricémiante et hypercholestérinémiante. Chauffard et Troisier pensent même que le processus goutteux paraît favoriser la précipitation de cholestérine et faire passer plus facilement le dépôt lipoïdique du stade amorphe initial au stade cristallin secondaire.

Lœper, Garcin et Tonnet décrivent également une goutte oxalo-cholestérinique. Le dosage d'un tophus révèle dans un de leurs cas :

Acide urique.	1.2
Cholestérine.	3.3
Acide oxalique.	3.1
Phospho-carbonates. . . .	80
Matières organiques. . . .	12.4

Ce même malade était en outre porteur de concrétions

rénales grisâtres, siégeant dans la corticale au milieu d'une intense réaction conjonctive : il ne s'agissait pas d'urates, mais de cholestérine, d'oxalate et de phospho-carbonate de chaux.

Chez trois autres goutteux, les mêmes auteurs nous ont dit avoir trouvé des résultats analogues, prouvant l'existence fréquente sinon constante des dépôts mixtes cholestéri-nouro-oxaliques, comme si, à la faveur d'une hyper-concentration sanguine de ces trois substances, la précipitation de l'une d'elles entrainaît et favorisait la précipitation simultanée des autres. Et il convient de remarquer que la cholestérinémie, l'oxalémie, l'uricémie s'associent souvent : elles représentent des troubles parallèles du métabolisme des graisses, des sucres et des nucléoprotéïdes.

La constitution des dépôts péri-articulaires du rhumatisme chronique déformant est tout aussi complexe. D'après Lœper et Verpy « il existe à n'en pas douter dans le tissu péri-articulaire et tendineux un processus d'irritation chronique caractérisé par les dépôts de cholestérine. Ce processus peut se présenter seul et caractériser un type chimique d'arthropathie. Il se combine souvent aux dépôts carbono-phosphatiques, oxaliques ou uriques et réalise ainsi des types mixtes dont les dépôts complexes ne sont pas sans analogie avec ceux qu'on rencontre dans les artères ».

On en constate en effet dans les parois artérielles des

athéromateux, ainsi que dans l'athérome adrénalinique expérimental. Les dosages de Lemoine et Gérard, de Windaus, de Grigaut, de M. Labbé, Nepveux et J. Heitz ont prouvé l'existence d'une forte proportion de cholestérine allant jusqu'à 17.94 0/00. Toujours s'y associe du calcaire, sous forme de phosphate de chaux. C'est d'ailleurs au dire de Serono un fait acquis que la cholestérine et ses composés éthérés jouent un rôle dans le cycle du calcium, « la quantité de sels de calcium (et de magnésium) est en rapport avec le contenu des phosphatides et des composés cholestériniques présents dans l'organisme..., la dégénérescence calcaire et la cholestérinémie sont deux phénomènes concomittants et se vérifient dans l'athérome sénile ». En même temps que la cholestérine et, avec elle, le calcium se dépose dans les tissus à l'état de phospho-carbonate. — Si l'on en croit Policard et P. Paupert-Ravault, les processus de stase de lymphe interstitielle et d'œdème dans les parois artérielles qui réalisent de véritables troubles nutritifs de ces tissus, donnent une explication satisfaisante des dépôts calcaires qu'on y observe.

La notion d'un courant de lympho-tissulaire allant de la lumière de l'artère vers l'adventice permet également de donner une explication satisfaisante des dépôts cholestériniques rencontrés dans l'endartère, dans certaines conditions pathologiques (athérome)... « Quel que soit le mécanisme de cette fixation il est certain que la circu-

lation à travers cette paroi vasculaire d'une lymphe interstitielle à haute teneur en cholestérine sera un facteur favorisant d'une grande importance ». Mais ce dépôt n'est cependant pas absolument comparable à ceux que nous avons envisagés jusqu'à présent, car il semble bien que l'infiltration lipoïdique du tissu artériel ne soit que la conséquence des dégénérescences cellulaires qui s'y associent toujours. De plus, d'après Chauffard, Guy Laroche et Grigaut la cholestérine du sang est habituellement normale ; mais il est possible, au dire des mêmes auteurs, qu'elle ait été temporairement augmentée au moment où se sont constituées ces lésions ; d'ailleurs si le facteur intoxications, comme l'ont prouvé Josué, Lœper, Guillain, intervient incontestablement pour créer une lésion secondairement dégénérative, on ne peut nier que le même facteur toxique puisse en même temps exciter la cholestérinogenèse : Anitchow, Wacker et Hueck ont pu provoquer de l'athérome chez le lapin en lui administrant de la cholestérine à fortes doses. Il est donc logique de faire rentrer ces faits dans le cadre des précipitations locales de cholestérine.

Les concrétions cholestériniques biliaires sont de toutes les plus fréquentes. Elles ont donné lieu à de nombreuses théories pathogéniques.

La théorie infectieuse inaugurée par Galippe fut défendue par Naünyn, par Hanot et Létienne, par Gilbert et Fournier, par Gérard. Mais expérimentalement en

combinant l'infection vésiculaire et la stase biliaire, Gilbert et Fournier, Klinkert, Flandin ne purent réaliser que des calculs pigmentaires ou mixtes, jamais de calculs cholestériniques purs.

On invoqua ensuite des modifications physico-chimiques de la bile : c'est un trouble de l'équilibre colloïdal de ce liquide qui détermine la précipitation.

Chauffard s'est fait le défenseur de la théorie hypercholestérinémique de la lithiase biliaire ; l'insuffisance cholligénique du foie entraînerait à la fois l'hypercholestérinémie et l'hypogenèse des sels biliaires qui sont les principaux agents de solubilisation de la cholestérine dans la bile.

Pour les américains, pour Chiray et ses élèves, ce qui caractérise la lithiase biliaire, c'est non pas le taux de la cholestérinocholie, mais la diminution de solubilité de la cholestérine dans la bile.

L'étude histologique des vésicules strawberry, faite par Gosset, Lœwy et Magrou, apporte à cette question une contribution importante. Sur les coupes à la congélation on voit nettement, sous l'épithelium normal des masses lipoïdiques mûriformes formées de sphérules prenant naissance dans le tissu conjonctif et dont le centre est occupé par un noyau cellulaire ; dans les cellules de voisinage, au contact des noyaux, on décèle de minimes dépôts colorables par le sudan III et qui très vraisemblablement représentent l'origine du processus de précipita-

tion. Ce sont là, aux dires de Gosset, Lœwy et Magrou, de véritables calculs en miniature qu'on peut saisir au premier stade de leur formation.

Le *xanthome* est de toutes les concrétions cholestériniques la plus pure. Il titre, d'après différents auteurs, 12.85, 18.2 et jusqu'à 36 0/00 ; quelle que soit la forme sous laquelle on l'observe il se trouve constitué par de la cholestérine pure ; histologiquement il est constitué par de grosses cellules conjonctives chargées de granulations graisseuses et cholestériniques ; ces cellules dites xanthelasmiques prennent parfois l'aspect de cellules géantes. La cholestérine peut aussi se trouver sous forme de granulations, de cristaux, de gerbes d'aiguilles ; qu'on interprète ces aspects histologiques comme un simple dépôt ou comme une réaction macrophagique du tissu avec absorption de matières grasses et de lipoïdes, le xanthome n'en constitue pas moins un véritable tophus cholestérinique.

Enfin il coexiste toujours avec un trouble métabolisme des graisses et une augmentation dans le sérum de la cholestérine circulante. Mais sa pathogénie n'est pas encore entièrement élucidée ; on doit jusqu'à plus ample informé distinguer le xanthome simple et le xanthome diabétique ; ce dernier est seul sensible à l'insuline ; en même temps qu'elle fait disparaître les tumeurs cutanées, elle abaisse notablement, presqu'à leur taux normal, la lipémie et la cholestérinémie sans toutefois influer sen-

siblement sur la glycémie (Chauffard, Brodin et Jovanovitch à propos d'un malade de Rathery et Gournay). Il est incontestable que dans la pathogénie de ces faits il faut faire intervenir la notion d'une insuffisance lipolytique du pancréas.

Mais, cette notion ne peut être étendue à tous les xanthomes ni à toutes les hypercholestérinémies : l'insuline n'a aucun effet sur les xanthomes non diabétiques (A. Gilbert, E. Chabrol, H. Bénard). M. Labbé cite même le cas d'un diabétique hypercholestérinémique et xanthomateux chez qui l'insuline ramena la cholestérine du sang à son taux normal sans modifier le xanthelasma. Encore doit-on remarquer avec Chauffard et Brodin que toutes les insulines en pareils cas n'ont pas une efficacité comparable : les plus pures ne sont pas toujours les plus actives. On a de plus signalé que les xanthomes sans diabète s'accompagnaient d'une forte hypocholestérinocholie, ce qui tend à prouver une participation hépatique dans leur déterminisme.

On est bien forcé d'admettre qu'en dehors du diabète les troubles du métabolisme de la cholestérine ne sont pas dus au même mécanisme physio-pathologique que chez les diabétiques ; d'origine pancréatique chez ceux-ci, il est, chez ceux-là, vraisemblablement d'origine hépatique.

Au demeurant il reste encore à expliquer pourquoi les précipitations cholestériniques prennent selon les cas

telles ou telles localisations, pourquoi toutes les hypercholestérinémies n'entraînent pas de xanthome. Il n'est pas douteux que les irritations, les traumatismes locaux interviennent à titre de causes adjuvantes. Ces faits sont patents pour ce qui est de certains xanthomes, qui affectent électivement les régions d'extension (coude, genoux). Il faut aussi faire intervenir comme l'admet Chauffard la notion nouvelle d'un seuil de *localisation lipoïdique tissulaire* ; chez un de ses malades les nodules xanthomateux n'apparaissaient qu'à partir d'un seuil déterminé (lipémie 30 gr., cholestérinémie 5 à 6 grammes).

Nous avons déjà signalé, en tant que dépôts cholestériniques coexistant avec une hypercholestérinémie, le gerontoxon, le synchisis étincelant, la rétinite albuminurique. Nous n'y ajouterons que peu de choses.

Le gerontoxon s'observe assez souvent au cours de la lithiase biliaire : c'est une preuve de plus de ses rapports avec l'hypercholestérinémie. Dans une communication orale, le professeur Lœper nous disait récemment avoir observé une diminution notable, à la suite de l'ablation de leurs calculs, du cercle cornéen dont étaient porteurs deux lithiasiques biliaires.

La rétinite albuminurique est considérée par Chauffard comme un dépôt cholestérinique primitif. Rochond-Duvigneaud n'y veut voir qu'un phénomène secondaire survenant à la faveur d'altérations rétiniennes préalables. L'insuline dans un cas de rétinite pure à plaques blanches

(type Hirschberg) a donné à Chauffard, Grigaut et Nida une amélioration nette.

C'est à dessein que nous ne faisons pas rentrer dans le cadre des précipitations cholestériniques certains épanchements riches en cholestérine tels que les pleurésies à paillettes : car elles ne s'accompagnent pas d'hypercholestérinémie, et leur pathogénie est bien spéciale. Elles ne représentent en effet qu'un foyer de cholesterinogenèse locale par suite d'une luse leucocytaire et d'une désagrégation lipoïdique de la pachymembrane pleurale. Elles s'opposent donc, selon Coyon, Fiessinger et Meignant aux dépôts locaux des hypercholestérinémies.

*
* *

Si à la fin de ce chapitre nous essayons de résumer les connaissances actuelles concernant les dépôts locaux de cholestérine, nous sommes obligés d'avouer qu'un certain nombre d'incertitudes persistent encore.

L'hypercholestérinémie s'y décèle presque toujours. Elle résulte de causes diverses parmi lesquelles les troubles du fonctionnement des surrénales, du foie, du pancréas sont les plus importantes.

Mais elle ne résume pas à elle seule toute la pathogénie des précipitations locales cholestériniques. Celles-ci sont souvent accompagnées de lésions des tissus voisins : on se demande encore si elles sont cause ou effet des dépôts. « Il semble bien qu'ils se fassent dans des tissus préala-

blement altérés, mais de préférence chez des hypercholestériniques, parce que l'exsudat provenant du plasma sanguin apporte dans ces tissus une plus forte quantité de cholestérine (Achard) ».

Différents expérimentateurs ont cherché à reproduire chez l'animal les précipitations locales observées chez l'homme à l'état pathologique. A notre connaissance, elles n'ont pas porté sur la cholestérine, mais seulement sur les urates et les oxalates. Elles méritent pourtant qu'on en parle parce qu'elles permettent des considérations pathogéniques intéressantes sur les concrétions cholestériniques, qui seules nous occupent.

Lœper et Schulmann en 1910, chez des lapins à qui ils avaient fait ingérer différents oxalates, provoquaient par injection sous-cutanée d'hypophosphite de chaux des concrétions d'oxalate de chaux.

Ce sont des dépôts uratiques qui ont retenu surtout l'attention des chercheurs. Freudweiller, His jun, Pfeiffer, Roberts, Ebstein ont expérimenté sur le cobaye ou le lapin ; Zalewski, Galvani, Colasanti, Lechatscheff, von Kossa sur les oiseaux ; Freudweiler par des injections de biurate de soude en solution aqueuse ou huileuse obtenait des nodules inflammatoires formés de foyers nécrotiques, d'infiltration polynucléaire, de cellules géantes, de cristaux en aiguilles, et qui se résorbaient spontanément en deux à trois mois On voit qu'ils ne sont ni cliniquement, ni histologiquement comparables aux tophi humains.

« Tout ce que l'on peut dire actuellement, c'est que les urates ont tendance à se précipiter sous une forme amorphe ou cristalline au voisinage des tissus cartilagineux (articulaires ou auriculaires), en entraînant avec eux conformément à la loi des dépôts locaux, de la cholestérine en proportions variables... ; ce que nous savons des rapports réciproques des colloïdes et des cristalloïdes dans les mélanges complexes, nous permet de comprendre ces regroupements dans un liquide qui contient à la fois des colloïdes en suspension, surtout figurés comme la cholestérine, et des cristalloïdes en solution ; les cristalloïdes tendent à être absorbés par les colloïdes, à se concentrer autour d'eux, à se précipiter à leur contact et par contre, la précipitation des colloïdes diminue le taux de solubilité des cristaux. C'est bien un processus de ce genre qui paraît entrer en jeu dans la constitution du tophus goutteux (Chauffard et Wolf) ». La réaction histologique de voisinage porte sur les éléments fibro-blastiques mais surtout sur les éléments réticulo-endothéliaux qui subissent une métaplasie lymphoïde et plasmoïde. Du fait de la surcharge sanguine en acide urique et cholestérine et à la faveur d'une sensibilisation locale aux produits précipités, le tophus est prédestiné à de nouveaux dépôts uro-cholestériniques ; ces adjonctions successives ne vont pas sans entraîner parfois des manifestations cliniques prenant l'allure d'un véritable choc. Avec Chauffard, on peut admettre l'hypothèse que la surcharge sanguine en

colloïdes et cristalloïdes met ces malades en état d'instabilité humorale ; sensibilisés à de nombreuses substances, ils font à l'occasion de causes minimes de faciles ruptures d'équilibre se traduisant ou non cliniquement par une manifestation paroxystique (accès douloureux, migraine, urticaire, etc.), en tous cas localement par une floculation au niveau du tissu prédisposé. Ce que l'on sait à la suite des travaux de Billard sur le rôle du déséquilibre lipoïdique comme facteur de prédisposition dans les états anaphylactiques et idio-syncrasiques, nous permet de comprendre l'importance de la cholestérine dans les manifestations locales et générales des maladies précipitantes.

Les intra-dermo-réactions

Huile cholestérinée. — Suspension colloïdale

En partant des considérations pathogéniques qui précèdent et étant donné la part importante que prend la cholestérine dans la constitution de diverses concrétions il était logique d'essayer de déterminer, en utilisant ce corps, les tendances précipitantes de certaines maladies, et de trouver des test simples qui permettent de les reconnaître.

Nous nous sommes adressé à deux méthodes ; l'intra-dermo-réaction à la cholestérine ; la floculation du sérum vis-à-vis d'une solution colloïdale de cholestérine.

Ces deux méthodes ont été appliquées à un certain nombre de malades du service du Professeur Lœper. Sous sa direction bienveillante et avec l'aide des docteurs Binet, Lesure et Tonnet un certain nombre de recherches expérimentales ont été poursuivies, ayant pour but de donner une explication des résultats obtenus.

Nous exposerons successivement :

I. L'intra-dermo à la cholestérine.

II. La réaction de floculation dans le sérum.

III. Nos diverses recherches expérimentales.

L'intra-dermo-réaction à la cholestérine

Méthode simple à appliquer, l'intra-dermo à la cholestérine présentait pourtant dans sa réalisation une difficulté initiale : c'est l'insolubilité de la cholestérine dans les solvants habituels et injectables.

Au début de nos recherches nous n'avons retenu que la solution huileuse : aux taux de 3 à 5 0/0 cette solution est stable ; au delà, il faut souvent, avant l'emploi, la faire tiédir pour redissoudre le léger précipité cristallin qu'elle dépose à froid.

Récemment nous avons eu recours à la suspension colloïdale qu'emploie notre ami Jacques Decourt pour diverses recherches qu'il poursuit depuis plusieurs années. Il a bien voulu nous autoriser à l'utiliser. Sa préparation est facile : on fait dissoudre dans 10 cm^3 d'acétone bouillant 1 gr. de cholestérine pure : quand la dissolution est complète, on la projette par petites quantités et avec précaution dans 100 cm^3 d'eau bidistillée bouillante ; c'est le temps délicat de la préparation : il faut agir avec prudence pour éviter les projections de liquide ; on agite et on continue prudemment à chauffer. On peut à la

rigueur, faire flamber l'acétone en excès. Nous préférons prolonger, au moins un quart d'heure l'ébullition, pour débarrasser au maximun la suspension de l'acétone qu'elle peut retenir ; on filtre à chaud sur papier filtre ordinaire ou sur coton ; il est recommandable de filtrer plusieurs fois. On obtient ainsi une belle suspension laiteuse qui titre en moyenne 1gr. 65 de cholestérine pour 1.000. Elle est parfaitement stable : il nous est arrivé, à Decourt et à moi de la conserver plus de quinze jours au laboratoire sans y constater la moindre précipitation.

Examinée à l'ultra microscope, elle a tous les caractères des suspensions colloïdales ; on n'y trouve aucune figure cristalline.

Le docteur Duplan avait voulu également nous préparer une suspension colloïdale de cholestérine en utilisant le procédé à la lysalbine ; il nous avait remis un produit titrant près de 1/100. Malheureusement l'adjonction de lysalbine le rend inutilisable pour l'intra-dermo-réaction.

Technique. — Quel que soit le produit employé, la technique est la même. Il suffit de se munir d'une seringue de deux centimètres cubes et des aiguilles fines à biseau court qu'on utilise pour la réaction de Schick ; signalons en passant que lorsqu'on utilise l'huile cholestérinée, il est préférable de la faire tiédir préalablement afin de rendre l'injection « moins dure ». Après désinfection de la peau de la face antéro-externe de l'avant-bras, on *injecte stricte-*

ment dans le derme en poussant l'aiguille presque tangentiellement à la peau, 2 à 3 dixièmes de centimètres cubes, du produit cholestériné, jusqu'à obtenir une papule blanchâtre, surélevée, de la grosseur d'une lentille. L'injection est absolument indolore.

Nous insistons sur le fait qu'elle doit être intra-dermique, car lorsqu'elle est poussée dans le tissu cellulaire sous-cutané elle n'est suivie d'aucun effet.

Intra-dermo à l'huile cholestérinée

Lorqu'on utilise la solution huileuse il ne se produit habituellement dans les heures qui suivent l'injection, aucune modification locale ; l'aspect de peau d'orange qui indiquait la réussite de l'injection s'affaisse, et le lendemain il ne persiste que la trace de la piqûre sous forme d'un point rouge. Parfois cependant on note une réaction érythémateuse qui ne dépasse pas l'étendue d'une pièce de 50 centimes, sans gonflement, et qui va disparaître en 36 ou 40 heures.

— Quand *l'intra-dermo est négative*, il n'existe donc durant les deux jours qui suivent l'injection qu'une simple trace traumatique ou qu'une légère rougeur vite effacée.

— Quand *elle est positive*, on ne pourra généralement la lire qu'au delà du 3e jour ; dans les cas les plus typiques, la réaction est de type papulo-érythémateux : le point

d'injection est entouré d'une induration nodulaire nette, sensible à la vue et au toucher, rouge ; la rougeur dépasse la zone d'induration, sur l'étendue d'une pièce de deux francs ; elle s'efface un moment à la pression ; la palpation de la région est un peu douloureuse ; il est des cas moins nets où n'existe que l'induration : la friction légère de la peau à ce niveau fait apparaître électivement au-dessus du nodule une rougeur temporaire.

La durée de la réaction est en moyenne de 3 à 4 jours ; elle disparaît habituellement sans laisser de traces.

Nous devons pourtant signaler deux ordres de résultats curieux.

Deux fois la réaction a été particulièrement durable. Mme P... atteinte d'un rhumatisme chronique déformant a vu à la suite d'une intra-dermo à l'huile cholestérinée se développer une réaction papulo-érythémateuse considérable, atteignant presque l'étendue d'une pièce de 5 francs. En quelques jours, la rougeur s'est effacée ; mais l'induration a persisté pendant près d'un mois, donnant l'impression d'un véritable tophus, artificiellement créé, ou plus exactement nous rappelant par sa consistance et ses irrégularités, ces hygromas qu'elle présentait près de l'olécrâne et dont l'un à l'analyse chimique s'est révélé contenir de la cholestérine et du phosphate de chaux. Même constatation chez M. Har... d'une réaction fortement positive et ayant duré 10 jours ; le malade apparemment indemne de toute précipitation s'est révélé porteur de deux petits

tophi auriculaires contenant de la cholestérine : seul le résultat positif de l'intra-dermo a permis en les faisant systématiquement rechercher, de les trouver.

Chez Mme Bal... atteinte d'un xanthome sans diabète, la cholestérino-réaction très fortement positive, persistant à l'heure actuelle encore, depuis 15 jours fut en quelque sorte une « réaction à retardement ». Dans les quelques minutes qui suivirent l'injection, une rougeur considérable était apparue autour du lieu d'inoculation. Nous pensions qu'elle réagirait dans un sens positif ; nous fûmes surpris de ne voir survenir pendant 5 jours aucune modification locale ; au 8e jour la malade venait nous trouver, s'effrayant de l'apparition, sur ses deux avant-bras (l'intra-dermo avait été faite des deux côtés), de deux plaques d'un rouge vineux très surélevées ; c'était la traduction d'une réaction particulièrement forte qui dure encore à l'heure actuelle.

***

On peut faire à l'intra-dermo cholestérinique plusieurs objections importantes.

C'est d'abord la minime quantité de cholestérine injectée. En utilisant les solutions huileuses à 3 0/0 la dose de produit actif qu'on dépose dans le derme est de 6 à 9 milligrammes. Les résultats qu'on obtient malgré cette dose infime ne sont pas pour nous surprendre ; sans doute ne peut-on pas comparer les intra-dermo aux toxines diph-

tériques ou scarlatineuses par exemple, aux intra-dermo cholestériniques, mais on peut remarquer que les premières mettent en jeu des quantités de produit actif infiniment plus petites ; elles donnent pourtant des résultats. La très faible faculté de résorption du derme en est la raison la plus vraisemblable. Il est certain que l'examen histologique d'une réaction positive donnerait d'utiles renseignements. Nous n'avons pu le pratiquer que chez l'animal ; encore ne s'agissait-il pas de réactions comparables à celles qu'on peut obtenir chez l'homme ; nous parlerons plus loin des constatations que nous avons pu faire : mais il ne nous semble pas possible de conclure de ce qui se passe expérimentalement chez l'animal à ce qui se passe chez l'homme à l'état pathologique.

Une deuxième objection plus valable tient au solvant huileux qu'il est nécessaire d'employer pour véhiculer la cholestérine. On peut en effet se demander si le caractère positif de nos résultats n'est pas simplement un cas particulier des réactions générales des tissus vis-à-vis de substances grasses agissant à titre de corps étranger, à moins qu'ils ne soient la traduction chez les individus observés d'un trouble du métabolisme des graisses fréquent dans cette catégorie de malades ; aussi avons-nous entrepris une recherche de contrôle, en pratiquant systématiquement chez 30 sujets des injections témoins à l'huile d'olive pure et stérilisée. Les résultats sont concluants : dans la plupart des cas les réactions ont été nulles ; dans

quelques-uns, il y eut une légère rougeur transitoire avec persistance d'un petit nodule gros comme une lentille ; jamais nous n'avons décelé de réactions comparables à celles que nous donnait l'huile cholestérinée ; bien plus, dans cette série de malades, cinq eurent avec l'huile cholestérinée des réactions positives ; les injections témoins à l'huile simple furent négatives.

Résultats d'ensemble. — Nous avons pratiqué nous-mêmes l'intra-dermo à la cholestérine jusqu'à présent sur une centaine de sujets. Voici l'ensemble de nos résultats.

Résultats positifs. — 20 malades ont présenté des réactions franchement positives ; en voici le décompte :

7 rhumatismes déformants d'étiologie non infectieuse. La plupart s'accompagnaient de déformations articulaires ; deux d'entre eux étaient porteurs de concrétions articulaires ou juxta-articulaires. L'une contenait en abondance de la cholestérine.

1 arthropathie syphilitique sans tabès.

(Nous signalons en passant que deux rhumatismes à forme arthralgique, sans déformation, l'un articulaire aigu, l'autre gonococcique nous ont donné une très légère réaction : elle était trop faible pour qu'on la considère comme positive).

1 petit tophus cholestérinique de l'oreille.

2 cholécystites lithiasiques.

1 lithiase double biliaire et rénale chez un obèse sans cholécystite.

2 gérontoxon.

2 hypertendus avec aortite et induration artérielle.

1 xanthome : c'est là que nous avons observé la plus forte réaction.

1 cirrhose éthylo-spécifique avec aortite et induration artérielle.

Résultats négatifs. — Nous relevons parmi nos intradermo négatives :

3 rhumatismes infectieux (articulaire aigu, gonococcique ou tuberculeux).

6 ictères (catarrhaux et spirochétosique).

5 hypertendus avec ou sans défaillance cardiaque.

6 néphrites chroniques ou aiguës.

2 tabès.

4 pleurésies tuberculeuses (séro-fibrineuses ou purulentes).

4 scléroses pulmonaires.

12 tuberculoses pulmonaires ulcéro-caséeuses ou fibreuses, dilatation des bronches.

8 asystolies.

6 hémiplégies par ramollissement ou embolie.

2 constipations chroniques.

7 ulcères gastriques ou duodénaux.

1 typhoïde.

4 pneumonies et congestions pulmonaires aiguës.

1 entérite.

1 mal de Pott.

3 cirrhoses alcooliques.

4 diabètes avec ou sans dénutrition.

1 cholécystite opérée depuis quatre ans.

1 gérontoxon avec rétinite albuminurique chez une rénale.

Les résultats qu'a bien voulu nous communiquer le Dr M. Binet sont comparables aux nôtres.

L'intra-dermo-réaction s'est révélée positive dans :

1 migraine.

2 angiocholites calculeuses.

1 rhumatisme chronique (réaction faible).

2 obésités avec hypertension.

1 goutte.

Nous devons signaler deux réactions particulièrement fortes :

Mme Herw... souffrant de migraines, a présenté une cholestérino-réaction érythémato-papuleuse ; à 2 centimètres en dehors du point d'inoculation s'est produite une formation semblable qui a duré deux jours et demi.

Mme Dry... angiocholécystite aigu a eu une réaction durable suivie d'une pigmentation brunâtre qui persiste encore après vingt-cinq jours après l'injection.

Elle se montra négative dans :

3 uricémies.

1 cholécystite non calculeuse.

1 congestion hépatique (éthylique).

1 urticaire à répétition.

1 ictère hémolytique ancien.

1 angiocholécystite calculeuse.

1 lithiase biliaire ancienne.

1 lithiase rénale.

1 obésité.

1 polynévrite.

1 syphilis tertiaire.

Elle était douteuse dans :

1 angiocholite non calculeuse.

1 lithiase rénale.

2 obésités.

Encore s'agissait-il de réactions faibles disparues en 2 jours et que nous ne considérons pas comme positives.

La conclusion est facile. A condition de ne tenir pour valables que les réactions nettement positives, c'est-à-dire papulo-érythémateuses atteignant vers le 3e jour au moins l'étendue d'une pièce de un franc, nous voyons que l'intra-dermo-réaction n'est pratiquement positive que dans les différents types de maladies précipitantes. Il existe bien quelques réactions « douteuses » chez les obèses, au cours de certaines congestions du foie, des angiocholécystites non calculeuses, mais elles sont peu durables et ne doivent pas être considérées comme positives.

En dehors de ces cas elle est négative, quelle que soit

l'affection au cours de laquelle on l'a pratiqué : elle n'est pas influencée par le degré de la température ; nos deux typhiques, nos deux pneumoniques n'ont pas réagi malgré leur fièvre à 40 ; l'ictère quelle que soit son étiologie, à condition qu'il ne s'agisse pas d'ictère lithiasique, la laisse négative. Seuls les tuberculeux fébriles même en l'absence de toute précipitation cholestérinique peuvent avoir des réactions faiblement positives ; mais ceci est loin d'être constant et il suffit d'en être prévenu.

Ce qui nous semble plus important c'est qu'un certain nombre de sujets ont une réaction négative alors qu'on s'attendait à la trouver positive. C'est le cas de 2 cholécystites ou angiocholécystites calculeuses, d'une lithiase biliaire et d'une rétinite albuminurique.

Nous ferons remarquer que la lithiase est ancienne et qu'une de ces cholécystites a été opérée depuis plusieurs mois : elles ne présentent actuellement aucun signe d'évolution ; on peut penser que la tendance précipitante que traduit une cholestérino-réaction positive manque actuellement chez ces deux malades : on peut s'expliquer ainsi que l'intra-dermo soit négative. En ce qui concerne l'angiocholécystite de Binet, et la rétinite albuminurique, nous avouons ne trouver aucune explication valable.

Une dernière question se pose ; quelles sont les relations de l'intra-dermo et du taux de la cholestérinémie ? Nous avons pratiqué chez un certain nombre de nos malades, en même temps que l'intra-dermo, un dosage de la choles-

térine du sérum (méthode de Grigaut) et parfois même un dosage de l'acide urique.

		I. D. (1)	Cholest.	Ac. urique
Mme P. . .	Rhumatisme déformant.	+++	1.32	
Mme F. . .	Rhumatisme déformant.	++	2.62	
Mme Bal. .	Xanthome.	+++	5.40	
M.	Gerontoxon.	++	1.48	
M. Hart. .	Tophus oreille.	++	3.20	
M. Herw..	Migraine.	++	2.20	0.080
Mme Carl..	Rhumatisme chronique.	+	2.20	0.100
M. Leinb..	Obésité.	+	2.30	0.088
M. Robs. .	Goutte.	+	1.86	0.084
S. A. R. M.	Obésité, Hypertension.	+	2.35	
Mlle D. . .	Angiocholécystite aiguë.	++	3.30	0.100

Si l'on admet avec Grigaut que le taux normal de la cholestérine du sérum ne dépasse pas 1,70 0/00 on voit que dans la majorité des cas une réaction positive coexiste avec une hypercholestérinémie manifeste :

Dans 9 cas elle varie de 1,86 à 5.40.

Dans 1 cas elle est normale (1.65).

Dans 1 cas elle est en dessous de la normale (1.32-1.48).

Sur ces 11 cas l'hypercholestérinémie moyenne est de 2.49.

Dans 9 cas, réaction négative avec cholestérinémie normale ou diminuée.

Dans 24 cas, réaction négative avec cholestérinémie légèrement ou fortement augmentée.

---

(1) Nous figurons les réactions fortement positives par +++
— les réactions positives ordinaires par ++
— les réactions faibles par +

Sur l'ensemble des 37 cas, la cholestérinémie moyenne est de 2,01.

		I. D.	Cholest.	Ac. urique
Mme Lev. .	Cholécystite ancienne.	0	2.08	
M. D.. . .	Scléreux pulm.	0	1.32	
M. Ob. . .	Tuberculose fibreuse.	0	1.53	
M. Leb.. .	Entérite.	0	0.98	
M. Az. . .	Hypertension.	0	1.41	
M. Ger.. .	Cardio-rénal.	0	1.45	
M. Pouill..	Rhum. type Poncet.	0	1.82	
M. Lab.. .	Mal perforant plantaire.	0	1.54	
M. Chin. .	Arthralgies ?	0	1.93	
Mme Droz..	Cholécystite opérée.	0	3.00	
M. Nev.. .	Diabète.	0	3.26	
Mme Math.	Diabète.	0	2.50	
M. O.. . .	Diabète ; urémie.	0	2.29	
M. Grie. .	Congest. hépatique.	0	2.06	0.050
M. Carl. .	Ictère hémolytique.	0	2.35	0.100
M. I.. . .	Polynévrite.	0	1.93	0.036
SF Fl M..	Angiocholite.	0	1.96	0.100
M. Guich..	Lithiase rénale.	0	2.70	0.120
Mme H. . .	Obésité.	0	2.06	0 120
Mlle Harw.	Angiochol. calc.	0	3.30	0.106
M. Rock. .	?	0	3.00	0.072
Mme R. . .	Uricémie.	0	1 63	0.100
M. Ble. . .	Rhumatisme ankylosant.	0	3.26	
M. Desl. .	Obésité.	0	2.53	0.106
M. St. . .	Urticaire.	0	2.05	0.106
M. Dow. .	Angiocholite non calcul.	0	2.53	0.060
Mme Will..	Diabète.	0	2.05	0.060
M. G.. . .	Insuffisance pancréatique.	0	1.72	0.080
M. Had. .	?	0	2.53	0.040
M. Nav.. .	Lithiase rénale.	0	2.06	0.100
Mme Pr.. .	Obésité.	0	1.60	?
M. Havil..	Uricémie.	0	?	0.079
M. Nor.. .	Syphilis tertiaire.	0	1.89	0.092
M. Chur. .	Ulcus gastro-duodénal.	0	1.70	

Conclusion. — *Le caractère positif ou négatif de l'intra-dermo-réaction n'est donc pas en rapport avec le taux de la cholestérinémie*. Quand elle est positive, elle traduit la tendance précipitante vis-à-vis de la cholestérine d'un organisme généralement hypercholestérinémique.

On pourra remarquer également d'après les tableaux

précédents qu'une intra-dermo positive coexiste le plus souvent avec une hyperuricémie (moyenne 0.082 sur 6 malades). Ce que nous disions plus haut à la suite de Chauffard sur les précipitations des solutions mixtes de cholestérine et d'acide urique trouve dans ces faits une confirmation.

Intra-dermo à la suspension colloïdale de cholestérine

Nous n'avons que peu employé la suspension colloïdale en intra-dermo-réaction. Notre expérience porte seulement sur 20 malades. Elle nous a semblé donner des résultats comparables à ceux de l'huile cholestérinée.

Presque toujours, qu'elle doive être négative ou positive, l'injection intra-dermique entraîne pendant les 24 premières heures une rougeur locale peu étendue, mais non durable.

Quand la réaction est positive, elle est tout comme celle de l'huile cholestérinée, papulo-érythmateuse de l'étendue d'une pièce de 1 franc. C'est au 3e ou 4e jour qu'il faut la lire. Elle est effacée au 6e. Nous n'avons pas observé jusqu'à présent ces fortes réactions durables que nous a données parfois l'huile cholestérinée.

Résultats négatifs dans :

1 rhumatisme ankylosant.

6 tuberculoses pulmonaires fébriles ou apyrétiques,

1 pleurésie purulente tuberculeuse,

1 hypertension artérielle.

1 mal perforant plantaire.

2 ictères.

1 cholécystite lithiasique opérée.

1 paralysie générale.

2 cirrhoses.

1 asthme avec sclérose pulmonaire (l'injection fut pratiquée au décours d'une crise d'asthme).

1 rétinite albuminurique.

Résultats positifs dans :

1 xanthome.

1 gérontoxon.

Ces résultats sont trop peu nombreux pour qu'on puisse donner des conclusions valables. Remarquons toutefois qu'ils se montrent concordants avec ceux que nous a donnés l'huile cholestérinée.

Toutes nos réactions négatives le furent également avec le produit huileux.

Nos réactions positives l'étaient également avec l'huile cholestérinée.

Dans un cas de gérontoxon, l'intra-dermo à l'une comme à l'autre substance est paradoxalement négative.

A titre de témoin nous nous sommes rendu compte que l'injection intra-dermique d'un autre produit colloïdal (soufre ou sulfhydrargyre) ne déterminait chez notre xanthomateux aucune réaction.

La réaction de floculation à la suspension colloïdale de cholestérine

Réaction de floculation

La même suspension colloïdale de cholestérine que nous avons utilisée en intra-dermo-réaction nous a servi à rechercher les tendances floculantes de certains sérums sanguins.

C'est à notre ami Jacques Decourt que nous devons d'avoir pu entreprendre cette série de recherches. Il entrevoyait primitivement d'autres buts ; il a bien voulu nous autoriser à appliquer sa technique aux maladies précipitantes et nous faire bénéficier de l'expérience qu'il a déjà acquise dans la réalisation de sa réaction.

Les modifications qu'ensemble nous y avons apportées en vue de nos recherches, sont légères. Et la mise en œuvre de cette réaction ne diffère pas essentiellement de celle du benjoin colloïdal.

Matériel. — 1. Une certaine quantité de suspension colloïdale de cholestérine préparée comme nous l'avons indiqué plus haut ; sa réalisation est délicate : il faut n'employer qu'une suspension riche, franchement laiteuse ; il est prudent de la vérifier à l'ultra avant l'emploi.

2. Eau bidistillée.

3. Tubes à hémolyse d'une propreté absolue, secs et bouchés au coton. Nous insistons sur ce détail dont l'importance est pourtant considérable : si l'on n'en tient pas compte, la réaction peut devenir fausse ou illisible.

4. Le sérum du malade à étudier. — Il est préférable de le recueillir à jeun. Il est indispensable qu'il soit clair, ne contienne pas de globules rouges et ne soit pas laqué.

5. Pipettes propres et sèches, graduées en centimètres cubes (une pipette de 10 cm^3 et une pipette de 2 cm^3 suffisent à la rigueur : si l'on a besoin de les rincer, il faut toujours le faire à l'eau bidistillée).

Technique. — La réaction se pratique en 12 tubes, dont le dernier servira de témoin.

1. Dans chacun de ces tubes, disposés sur un porte-tube on verse d'abord un centimètre cube d'eau bidistillée.

2. Dans le premier on verse un centimètre cube du sérum à étudier. On mélange en aspirant et refoulant plusieurs fois à la pipette, le contenu du tube.

3. On prélève, dans le premier tube, un centimètre cube du mélange, qu'on verse dans le second. On mélange

intimement. On prélève un centimètre cube du contenu du 2e tube, qu'on verse dans le 3e et ainsi de suite. Le centimètre cube prélevé dans le 11e tube est jeté ; le 12e en effet, tube témoin ne doit pas contenir la moindre trace de sérum ; — il est facile de comprendre qu'on réalise ainsi fort simplement une série de dilutions du sérum du malade dans l'eau bidistillée, dont les taux successifs sont les termes d'une progression géométrique, dont le premier terme est 1/2 et dont la raison est 1/2, c'est-à-dire :

1/2 1/4 1/8 1/16 1/32 1/64 1/128 1/256 1/512
1/1024 1/2048

4. On ajoute alors à chacun des tubes ainsi préparés, y compris le tube témoin un centimètre cube de la suspension colloïdale de cholestérine. On agite le porte-tube, de façon à rendre le mélange homogène. On rebouche les tubes avec leurs bouchons de coton. On laisse le tout à la température du laboratoire.

Dans les tubes qui doivent précipiter, le début de la floculation apparaît en général de la 6e à la 10e heure. Elle est complète en 24 heures. C'est à ce moment qu'on lit la réaction. Mais on peut le faire sans dommage beaucoup plus tard. Nous avons vérifié plusieurs fois que le résultat ne se modifiait pas jusqu'au 5 ou 6e jour et plus.

La réaction est le plus souvent extrêmement nette et sa lecture facile : il est évident qu'elle n'a aucune valeur et doit être recommencée si le tube témoin a floculé.

Avec un sérum normal. — Il existe constamment une floculation dans les deux premiers tubes. Elle est généralement totale : le contenu du tube s'est clarifié, et toute la cholestérine est précipitée au fond en un dépôt neigeux. Plus rarement elle est partielle : il existe un dépôt peu abondant mais le liquide surnageant reste laiteux. — Le tube 3 flocule parfois partiellement. Il est très rare d'observer le même phénomène dans le tube 4. — Les autres tubes restent troubles et on n'y observe aucune précipitation.

C'est le type de la réaction négative. En adoptant la notation simple et commode qu'ont proposée Guillain, Guy Laroche et Léchelle, elle s'écrit selon les cas :

220.000.000.000

ou 221.000.000.000

Exceptionnellement : 221.100.000.000

Quand la réaction est positive les tubes 1, 2, ou 1. 2. 3. continuent à floculer comme précédemment, mais on observe une nouvelle zone de précipitation partielle ou totale affectant tout ou partie des 5. 6. 7. 8. et 9. La réaction s'écrit alors selon les cas :

220.000.122.000

ou 221.001.210.000

ou 221.002.200.000

Par analogie avec la « zone syphilitique » de la réaction du benjoin colloïdal nous proposons d'appeler « zone précipitante » la série des tubes 5 à 9.

On pourrait d'ailleurs simplifier la réaction en la commençant par exemple au tube 3 (dilution 1/8) qu'elle soit normale ou positive, les deux premiers tubes floculent en effet toujours.

Cette simplification a un certain intérêt quand on dispose de moins d'un centimètre cube de sérum.

Ajoutons enfin que chez un même malade les résultats restent superposables quand on répète à plusieurs reprises la réaction.

Chez Mast. par exemple nous avons obtenu :

— une première fois 221.222.100.000 ;

— une seconde fois 222.221.100.000

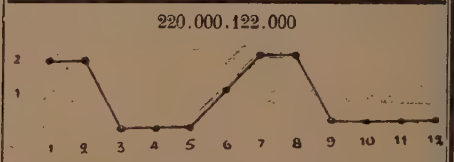
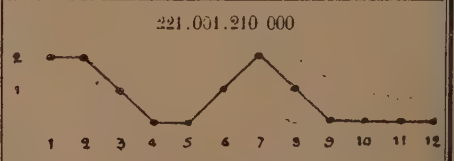
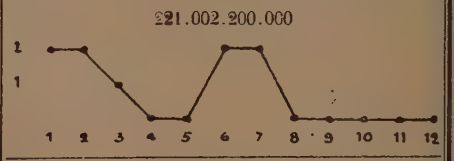
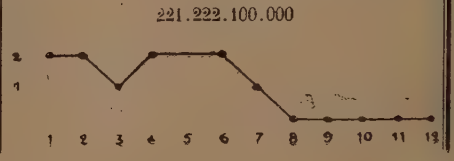
Chez Olies. 222.222.100.000

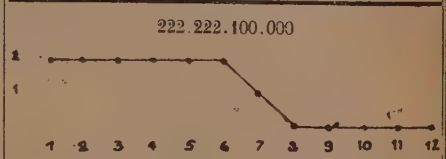
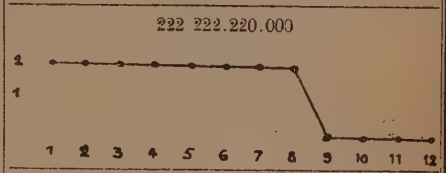
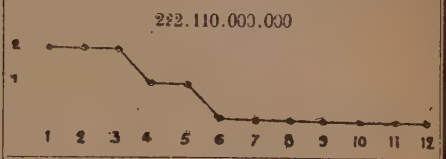
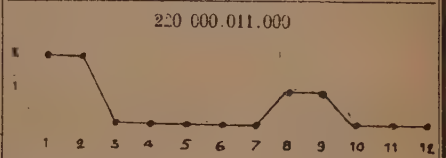
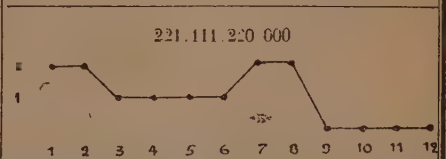
puis 222.222.200.000

Nous donnons dans les tableaux suivants quelques-uns de nos résultats. Nous nous excusons de ce qu'ils sont peu nombreux : nous avons perdu beaucoup de temps à mettre au point notre technique, parce que nous avons utilisé, au début de nos recherches, non pas l'eau bidistillée, mais des solutions de chlorure de sodium à des taux divers ; à titre purement indicatif nous ajoutons à ces tableaux quelques réactions faites avec du sérum à 9 pour mille ; il nous semble simplement curieux de les comparer aux réactions à l'eau bidistillée.

Réactions de floculation avec la suspension colloïdale de cholestérine

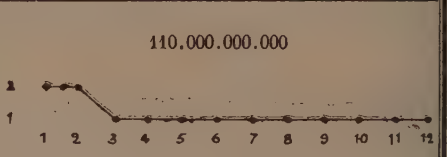
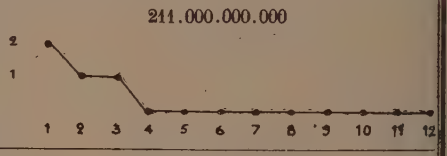
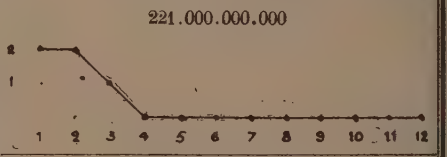
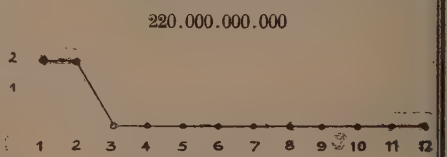
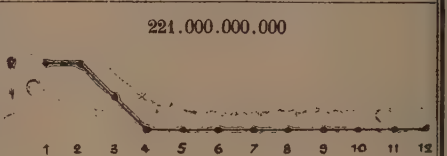
I. Réactions positives

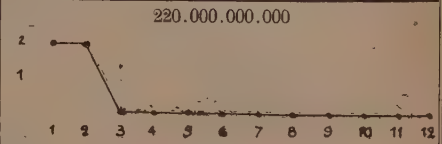
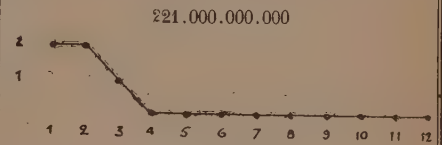
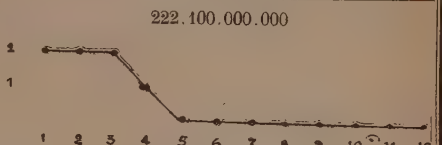
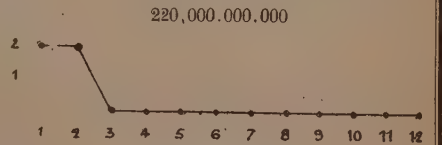
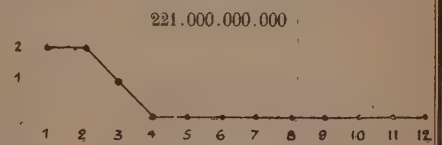
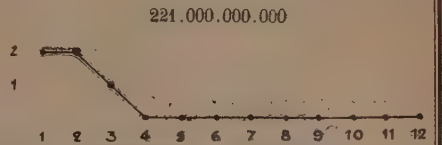
Noms	Cholest du sérum	Intra-dermo cholest	Réaction de floculation
Hartens. Tophus de l'oreille (Sérum lactescent)	3.20	++ persistant	
Bar. Rhumatisme déformant	5.20	+++	
Mme Bal. Xanthome (Sérum lactescent)	5.20	+++	
Mastr. Gerontoxon	1.48	+++	

Noms	Cholest du sérum	I. D.	Réaction de floculation
Mme Olies. Rétinite alb.	2.29	0	
(1) Mme Dup. Rhum. chron. non infectieux	?	?	
(1) Mme Ch. Rhum. chronique	?	?	
Mlle Lecl. Rh. art. aigu	?	+ faible	
Mme Lar. Ictère catarrh.	?	0	
Mme Math. Syphilides zoniformes	2.50	0	

(1) Nous devons à J. Decourt ces deux résultats

II. Réactions négatives

Noms	Cholest du sérum	I. D.	Réaction
M. Des. Sujet normal	1.32	0	
M. Bl. Rhum. ankylosant	3.28	0	
Mme Lev. Cholécystite	2.08	0	
Mme Dro. Cholécyst. opérée	3.00	0	
Mme Pe. Grossesse normale 8e mois	3.33	0	

Noms	Cholest du sérum	I. D.	Réaction
M. Nerv. Diabète	3.26	0	
X... Hypertension artérielle	1.45	0	
Gir. Asystolique Température à 40 OEdèmes infectés	?	?	
Forr. Cardio-rénal Gros œdèmes	1.41	0	
Mme Fr. Cirrhose hépat.	?	0	
X... Ictère catarrhal	?	0	

III. Tableau comparatif des réactions à l'eau bidistillée et du sérum

Noms	Réaction à l'eau bidistillée	Réaction au sérum à 9 0/00
Mme Bal.	221.002.200.000	111.000.010.000
M. Mastr.	221.222.100.000	222.111.222.220
Mme Pat.	221.000.000.000	221.100.222.220
M. Nerval.	220.000.000.000	222.111.000.000

Ces quatre cas (dont deux normaux et deux pathologiques) montrent par comparaison combien des réactions au sérum à 9 0/00 sont difficiles à lire. Dans l'ensemble elles se différencient des réactions à l'eau bidistillée que par un décalage vers la droite de la zone de floculation. Sans doute ces variations dans la floculation correspondent-elles à des variations dans les constantes physico-chimiques des diverses dilutions, que nous nous proposons d'étudier ultérieurement.

Conclusions. — *La floculation vis-à-vis d'une suspension colloïdale de cholestérine du sérum sanguin est un test facile à rechercher des tendances précipitantes d'un individu ; la technique de la réaction est très analogue à celle du benjoin colloïdal.*

Cette réaction n'est pas influencée par la température du sujet (voir Gir... dont la réaction est négative malgré une fièvre à 40).

Elle n'est pas modifiée après traitement insulinique.

Mme Dro... et M. Nerv... ont tous deux une réaction négative. Elle reste négative après 9 injections d'endopancrine (20 unités par jour).

Elle est, en règle générale, négative au cours des maladies les plus diverses, hormis les maladies précipitantes. Une réserve pourtant doit être faite : c'est qu'elle se révèle positive au dire de J. Decourt, dans les syphilis évolutives et surtout dans les syphilis secondaires (1).

Mme Mat... diabétique atteinte de syphilides zoniformes avec BW +++, a une réaction fortement positive bien qu'elle n'ait aucune manifestation appréciable de précipitation. De même les ictères peuvent provoquer mais inconstamment une floculation à la vérité très partielle (Cf. Larr, ictère catarrhal à réaction positive et X... ictère catarrhal à réaction négative).

Avec ces réserves, la réaction de floculation, malgré nos résultats encore trop peu nombreux, nous paraît avoir une valeur non négligeable dans le diagnostic des maladies précipitantes. Il faut signaler aussi que le rhuma-

(1) Ceci n'a rien qui doive surprendre ; on sait en effet que le sérum des syphilitiques a des propriétés floculantes vis-à-vis de nombreuses substances, que la réaction de Vernes met justement en jeu ces propriétés floculantes, et que la cholestérine quand on l'ajoute à l'antigène « sensibilise » la réaction.

tisme articulaire aigu tend à étendre la zone initiale de floculation (Cf. Mme Lecl).

La réaction de floculation et l'intra-dermo à la cholestérine vont généralement de pair (Cf. les tableaux I et II). Dans un seul de nos cas, les résultats sont dissociés; Mme Olies... rétinite albuminurique, a une réaction de floculation positive et une intra-dermo négative.

La réaction de floculation dépend-elle du taux de la cholestérinémie ? On ne peut pas l'affirmer. Une réaction positive s'accompagne, mais non toujours, d'une hypercholestérinémie ; par contre, il est un assez grand nombre de réactions négatives où l'hypercholestérinémie est notable. On peut donc conclure que, la *réaction de floculation tout comme l'intra-dermo n'est pas en rapport avec le taux de la cholestérinémie*, mais qu'elle traduit les tendances précipitantes extériorisées ou non sous forme de dépôts appréciables, d'un organisme déterminé, à un moment donné.

Un exemple démonstratif est donné par Mme Drog.... dont l'intra-dermo et la réaction de floculation sont négatives, bien qu'elle ait présenté une lithiase biliaire cholestérinique vérifiée à l'opération et qu'elle garde à l'heure actuelle une hypercholestérinémie à 3 gr. Mais elle n'a pour le moment aucun signe qui permette de croire à une reprise évolutive de sa lithiase.

DEUXIÈME PARTIE EXPÉRIMENTALE

I. Intra-dermo-réactions expérimentales

Nous avons étudié expérimentalement chez l'animal les intra-dermo-réactions cholestérinées.

A. Chez le cobaye normal.

I. *L'intra-dermo à l'huile cholestérinée.* — Chez le cobaye normal l'injection d'huile cholestérinée ne provoque qu'une très discrète infiltration dermique nodulaire dont le volume ne dépasse pas celui d'une grosse tête d'épingle. Il n'y a pas de réaction érythémateuse ; pour retrouver la zone d'injection il est même nécessaire de marquer à l'encre le point piqué.

L'examen histologique d'une biopsie est variable selon la date à laquelle elle est pratiquée. On décèle facilement dans le derme des masses soudanophiles et osmiophiles de volume très inégal et irrégulièrement réparties ; leur résorption est lente puisqu'on les observe encore au delà du dixième jour ; mais la réaction cellulaire qu'elles entraînent est beaucoup moins durable. Toujours discrète, elle est vers le deuxième jour, de type lymphoïde

ou plasmoïde et n'existe qu'au voisinage immédiat des masses graisseuses ; au septième jour elle a disparu totalement ; on ne note à aucun moment de congestion vasculaire. Enfin nous n'avons pu déceler, pas plus sur coupes à la congélation qu'après fixation à l'acide osmique et inclusion à la paraffine, de cellules géantes comme il est constant d'en trouver dans le xanthome ou les tophi goutteux. Il semble donc que chez l'animal normal tout au moins, la cholestérine n'entre pour rien dans la détermination du mode réactionnel du derme ; celui-ci est vraisemblablement dû au solvant huileux.

II. *L'intra-dermo à la suspension colloïdale.* — Pas plus que l'huile cholestérinée, la suspension colloïdale ne détermine chez le cobaye normal de réaction macroscopique. Par contre les examens histologiques de différentes biopsies se sont montrés particulièrement intéressants. Les fragments de peau ont été coupés soit à la congélation et colorés par le Sudan III-hémalum, soit après fixation à l'acide osmique et inclusion à la paraffine et colorés par le Magenta picro-indigo carmin ou le jaune métanil ou le vert-lumière.

A la vingt-quatrième heure, on ne décèle aucune réaction cellulaire appréciable dans la zone infectée. Mais le produit colloïdal s'est rassemblé en gouttelettes inégales sous forme d'une poussière dont quelques grains atteignent une dizaine de μ. Le Soudan III les colore en jaune orangé, l'acide osmique en bistre.

Elles se différencient facilement des masses graisseuses qu'on observe de place en place, parce que celles-ci ayant réduit intensément l'acide osmique, sont non pas bistres, mais d'un noir franc homogène. Enfin les coupes à la congélation traitées par le chloroforme et reprises par le Sudan ne laissent voir aucune gouttelette soudanophile. En l'absence d'un microscope polarisant, nous n'avons pu poursuivre plus loin leur identification : mais il s'agit incontestablement de cholestérine (1). Fait plus curieux, quand l'injection a diffusé dans la partie profonde du derme, au voisinage de la couche musculaire qui le double, un certain nombre de fibres musculaires voisines tranchent nettement sur les autres par leur coloration bistre comme si elles avaient été « saupoudrées » de cholestérine : il s'agit là, sinon d'une fixation, du moins d'une adsorption élective de la cholestérine par le muscle (Cf. fig. I, page suivante). L'histochimie confirme ainsi d'une manière élégante le fait établi récemment par Grigaut qu'un muscle peut fixer de la cholestérine

(1) Nous insistons sur la rapidité d'agmination des granules colloïdaux : en 24 heures ils se sont agglomérés en masses qui atteignent plusieurs μ. de diamètre. Nous avons essayé en vain de réaliser ce fait sous le microscope : une goutte de suspension colloïdale de cholestérine est mélangée avec une goutte d'acide osmique au 1/100e et étudiée entre lame et lamelle à l'objectif 6. A ce grossissement on a tout à fait l'impression d'observer une culture vivante de colibacille. Au bout de 2 heures les granules semblent avoir grossi, quelques-uns s'agglutinent en amas de 2 ou 3. Mais leur diamètre est resté trop faible pour qu'on puisse apprécier la couleur brune que doit leur avoir donné l'acide osmique.

puisqu'on en retrouve moins dans le sang de la veine efférente que dans celui de l'artère afférente.

Au 7e ou 10e jour, le même aspect d'ensemble se trouve encore réalisé : les gouttelettes cholestériniques sont seulement plus grosses, les fibres musculaires ont par endroit fixé plus de cholestérine. On a même l'impression (mais il est difficile de l'affirmer) qu'il y a plus de cholestérine qu'on en trouve sur les biopsies de la 24e heure, comme si, à la faveur de celle qu'on a injecté, le milieu intérieur déposait là une partie de la sienne. Ce qui nous a particulièrement frappé, c'est qu'en certains endroits on trouve des formations plates, tabulaires, présentant des arêtes brisées et des angles rentrants, colorées en bistre par l'acide osmique (Cf. fig. II, page précédente). Elles se différencient des fragments de fibres musculaires chargées de cholestérine parce que ces dernières gardent leur formation fibrillaire. Nous croyons qu'il s'agit là de cristaux cholestériniques ; ce fait vers lequel s'orientent nos recherches actuelles prend, s'il se confirme, un intérêt évident ; il réalise la transformation *in situ* de cholestérine colloïdale en cholestérine cristallisée. Si l'on se rappelle que la cholestérine se trouve, dans le sérum sanguin, très vraisemblablement à l'état colloïdal qu'elle figure dans diverses concrétions pathologiques à l'état cristallin, on saisit l'importance pathogénique qui s'attache à cette constatation.

B. — **Chez l'animal pathologique.**

L'étude expérimentale de l'intra-dermo-réaction chez l'animal à l'état pathologique nous a semblé d'un intérêt médiocre. C'est qu'en effet les altérations pathologiques qu'on peut réaliser chez l'animal ne sont nullement comparables à celles qu'on observe chez l'homme. Disons tout de suite que nous n'avons pu déterminer d'intra-dermo positive ni chez le cobaye ni chez le lapin, soit avec l'huile cholestérinée, soit avec le produit colloïdal : histologiquement nos animaux en expérience se sont comportés comme des animaux sains. Les faits suivants le prouvent.

2 cobayes chez qui on s'est préalablement assuré que l'intra-dermo cholestérinée est négative, reçoivent sous la peau respectivement 4/10 de cm^3 d'huile phosphorée au millième et 1 cm^3 de chloroforme. Une intra-dermo est pratiquée le 2e jour. Dans les six jours qui suivent ils ne présentent aucun signe net d'altération hépatique. L'intra-dermo reste négative aussi bien macroscopiquement qu'histologiquement. On sacrifie les animaux qui sont porteurs de lésions hépatiques typiques mais discrètes qui sont de règle dans ces deux modes d'intoxication.

4 lapins chez qui l'intra-dermo est négative, à qui nous lions le cholédoque meurent du 2e au 7e jour de shok opératoire ou d'insuffisance hépatique sans présenter d'ictère (cette absence d'ictère après la ligature du cholédoque est la règle chez le lapin), l'intra-dermo reste absolument négative.

2 cobayes sont traités de même façon : ils ne modifient pas leur réaction.

Conclusions. — 1. L'intra-dermo (huile cholestérinée ou suspension colloïdale) est négative chez le cobaye normal. Elle reste négative quand on crée des altérations hépatiques (ceci cadre avec nos constatations cliniques chez l'homme : l'insuffisance hépatique ne détermine pas chez lui de réaction positive).

2. La cholestérine colloïdale se fixe électivement sur la fibre musculaire : ce fait peut se mettre en évidence par des procédés histochimiques.

3. La cholestérine peut, dans le derme, passer de l'état colloïdal à l'état cristallin.

II. Réaction de floculation chez le cobaye normal et pathologique

Chez le cobaye normal la réaction de floculation du sérum est du type normal, c'est-à-dire 220.000.000.000.

Dans l'insuffisance hépatique expérimentale nous n'avons noté aucune modification.

2 cobayes chez qui on s'est assuré préalablement que la réaction de floculation est normale, sont mis en expérience. L'un reçoit sous la peau 3/4 de cm^3 d'huile phosphorée au 1/1000^e ; l'autre sert de témoin.

Au 8^e jour, le cobaye témoin garde une réaction nor-

male. Le cobaye à l'huile phosphorée présentant de la diarrhée mais pas d'ictère, est sacrifié, après ponction du cœur et prélèvement de sang. La réaction de floculation reste du type 220.000.000, c'est-à-dire normale.

Pourtant le foie est atteint d'une dégénérescence graisseuse manifeste quoique légère.

Conclusions. — L'insuffisance hépatique à l'huile phosphorée n'entraîne pas chez le cobaye de modifications de la réaction de floculation. A ce propos il nous semble intéressant de faire remarquer que l'alimentation n'a aucune influence sur elle, puisque nos prélèvements de sang ont été faits à des heures différentes de la journée et que le cobaye est pratiquement toujours en période digestive.

III. Résorption de la cholestérine chez le cobaye

3 cobayes sont mis en expérience.

A chacun d'eux on pratique :

— une intra-dermo avec l'huile cholestérinée et avec la suspension colloïdale.

— une laparotomie qui permet de déposer dans le péritoine un tube de collodion contenant 2 centimètres cubes d'une suspension colloïdale titrant 1.65 pour mille.

Le cobaye I reçoit sous la peau 3/4 de centimètre cube d'huile phosphorée au millième.

Le cobaye II reçoit journellement 15 à 20 unités d'insuline (endopancrine).

Le cobaye III sert de témoin.

Le cobaye I présentant de la diarrhée mais pas d'ictère est sacrifié le huitième jour ; son foie est atteint de dégénérescence graisseuse peu accentuée mais manifeste.

Le cobaye II est trouvé mort le septième jour.

Le cobaye III est sacrifié le huitième jour.

Chez aucun d'eux *l'intra-dermo* renouvelée le troisième jour de la mise en expérience ne s'est modifiée. L'examen histologique qui en fut fait sur coupes à la congélation et sur coupes à la paraffine après fixation au liquide de Lindsay, n'a montré aucune différence chez ces trois animaux : il ne diffère pas de celui d'un cobaye normal.

Les tubes de collodion nous ont donné par contre des résultats plus intéressants.

La solution de cholestérine employée titrait initialement 1.65 pour mille. Il fut prélevé dans chacun des tubes 1 centimètre cube du contenu, pour dosage (méthode colorimétrique de Grigaut (1) ; voici les résultats :

Cobaye I. Insuffisance hépatique.
Après huit jours de séjour
dans le péritoine . . . 0.83 pour mille

(1) Le dosage de la cholestérine dans sa suspension colloïdale comporte une légère modification de technique : il faut dessécher le produit à une chaleur douce avant de le reprendre par le chloroforme.

Cobaye II. Insuline.

Après six jours de séjour

dans le péritoine . . . 0.81 pour mille

Cobaye III. Témoin.

Après huit jours de séjour

dans le péritoine. . . . 1.17 pour mille

Ces différences dans le degré de la résorption sont rendues encore plus explicites dans le tableau suivant :

	Quantité de cholest déposée au début	Quantité de cholest retrouvée	Diminution absolue	Diminution pour cent
Cobaye I. .	3 mgr. 30	1 mgr. 66	1 mgr. 64	49 0/0
Cobaye II .	3 30	1 62	1 68	50,9 0/0
Cobaye III .	3 30	2 34	0 96	29 0/0

Conclusions. — 1. De la cholestérine déposée en sac de collodion dans le péritoine du cobaye normal se résorbe spontanément dans la proportion de 29 0/0 en l'espace de 8 jours.

2. L'insuffisance hépatique provoquée (huile phosphorée) accélère cette résorption, toutes choses étant égales d'ailleurs. Le degré de résorption atteint alors 49 0/0.

Cette altération non seulement n'empêche pas la résorption de la cholestérine par voie para-entérale, mais, au contraire, l'accélère dans des proportions notables. Peut-être faut-il voir là une conséquence de la défense de

l'organisme vis-à-vis du poison administré : le rôle antitoxique de la cholestérine est assez prouvé pour qu'on puisse admettre que l'organisme quand il en a besoin prend ce corps là où il le trouve. Mais, dans ce cas particulier il est curieux de constater que la cholestérine résorbée devant passer par le foie, cette glande pour si altérée qu'elle soit, ne gêne en rien la résorption.

3. L'administration d'insuline augmente également la résorption de la cholestérine (50,9 0/0.

C'est là une nouvelle preuve du rôle du pancréas dans le métabolisme qui confirme les constatations cliniques et expérimentales des différents auteurs que nous citions au début de ce travail.

4. La même augmentation du pouvoir de résorption s'observe-t-elle au niveau du derme sous les mêmes influences qui la provoquent dans le péritoine ? Il ne nous est pas possible de répondre à cette question. En observant nos diverses biopsies d'intra-dermo avec la suspension colloïdale (les seules qui puissent évidemment nous servir dans cette comparaison), il ne nous a pas paru qu'il y eût plus de cholestérine retenue dans le derme chez le cobaye normal que chez le cobaye insuliné ou phosphoré.

IV. Etude du pouvoir dissolvant vis-à vis de la cholestérine des sérums humains normaux et pathologiques

Dans le but de préciser les rapports entre l'intra-dermo-réaction cholestérinée et la teneur du sérum en cholestérine, nous avons été amené à étudier le pouvoir dissolvant du sérum de différents sujets vis-à-vis de la cholestérine.

Technique. — 30 à 40 cm^3 de sang sont prélevés aseptiquement au malade étudié. Quand la coagulation s'est faite, on décante le sérum qu'on répartit en 3 tubes stériles de telle façon que chacun d'eux en contienne au moins 3 cm^3.

— Le tube I est gardé au laboratoire.

— Le tube II est mis à l'étuve à 37° pendant 48 à 72 heures.

— Le tube III est additionné de 0,10 cgr. de cholestérine cristallisée et mis à l'étuve pendant le même temps ; il est agité deux fois par jour.

On dose alors la cholestérine dans chacun des 3 tubes (procédé colorimétrique de Grigaut). Mais il est évident qu'avant de procéder au dosage du tube III on a soigneusement et à plusieurs reprises filtré son contenu, de façon à se débarrasser de la cholestérine qui, n'ayant pas été dissoute, est restée à l'état cristallin.

16 sérums ont été ainsi étudiés : voici les résultats :

TABLEAU I

Noms et Diagnostic	Tube I	Tube II après étuve	Tube III + cholest + étuve	Différence absolue	Différence pour cent
Mme Lev. Cholécyst. non opérée	2.08	?	2.04	— 0.04	— 1.9 0/0
M. Des. Sujet normal	1.32	?	1.31	— 0.01	— 0.7 0/0
M. Obl. Sujet normal	1.53	?	1.48	— 0.05	— 3.2 0/0
M. Neb. ?	0.98	?	1.10	+ 0.12	+ 1.2 0/0
M. Chim. Arthralgie ?	1.95	?	1.95	0	0
M. Pouill. Rhum. Poncet	1.82	1.82	1.83	+ 0.01	+ 0.5 0/0
Mme Math. Diabète syph.	2.50	?	2.63	— 0.13	+ 5.2 0/0
Mme Drog. Cholécyst. opérée	3	3	3.15	+ 0.15	+ 5 0/0
Mme Ball. Xanthome	5.40	5.40	6.45	+ 1.05	+ 19 0/0
Mme Olies. Rétinite alb.	2.29	2.31	3	+ 0.71	+ 31 0/0
M. Lalan. Ulc. trophique	1.84	1.82	2.03	+ 0.19	+ 10.3 0/0
M. Ble. Rhum. ankyl.	3.26	?	3.09	— 0.19	— 5.8 0/0
Mme Pet. Grossesse 8e mois	3.33	2.72	3	— 0.33	— 10 0/0
M. Nerv. Diabète	3.26	3.33	3	— 0.26	— 70.9 /0
M. Mastr. Gerontoxon	1.48	1.78	1.32	— 0.16	— 18.8 0/0
M. Mour. Xanth. diab.	7.30	7.30	5.17	— 2.13	— 29.2 0/0

Le tableau suivant résume le précédent.

TABLEAU II

	Noms	Choles-térinémie	Intra-dermo	Réact. de floculation
Egalité ou variations négligeables à 4 0/0. . .	Lev.	Hyper.	0	0
	Des.	Hypo.	0	?
	Ob.	Normale.	0	?
	Lieb.	Hypo.	0	?
	Chim.	Hyper.	0	?
	Pouill.	Hyper.	0	?
Augmentations 5 à 31 0/0.	Math.	Hyper.	0	+
	Droz.	Hyper.	0	0
	Bal.	Hyper.	0	+
	Olies.	Hyper.	0	+
	Lalan.	Hyper.	0	?
Diminutions 5 à 29 0/0.	Ble.	Hyper.	0	0
	Pet.	Hyper.	0	0
	Nerv.	Hyper.	0	0
	Mour.	Hyper.	?	?
	Mast.	Hyper.	+	+

Avant d'en tirer des conclusions, un certain nombre de faits doivent être précisés.

1. On nous objectera que la méthode colorimétrique de Grigaut ne permettant qu'une approximation de 5 0/0, quelques-unes des variations relatées dans ce tableau sont contenues dans les limites de l'erreur. Nous ferons remarquer que nous ne tenons pas compte des différences inférieures de 0 gr. 05 pour 1000 et qu'ainsi, pour la plupart de nos cas, cette objection ne tient pas. Enfin tous ces dosages ont été faits par le même expérimentateur, ce qui rend possible leur comparaison.

2. Les différentes manipulations entraînant presque

fatalement une souillure du sérum, on peut se demander si l'infection accidentelle du milieu n'intervient pas pour dissoudre, transformer ou précipiter de la cholestérine (Rappelons à ce sujet que Gérard en 1905 observa la précipitation de la cholestérine dans les cultures de colibacille, Kramer en 1907, dans les cultures de colibacille et d'Eberth, mais n'obtint rien avec le staphylocoque).

a) Nous avons tout d'abord vérifié un certain nombre de nos tubes de sérums, par culture sur gélose ascite ; nous trouvons :

	Avant	Etuve	Etuve et cholest
Mour.	7.50	7.50	5.17 culture 0
Olies.	2.29	2.31	3 culture +
Droz.	3 culture 0	3.19 culture +	4.54 culture 0
Nerv.	2.58 culture 0	3.48 culture +	4.05 culture 0

b) Nous avons ensuite ensemencé certains de nos sérums avec du staphylocoque et du streptocoque.

	Avant	Après 2 jours d'étuve
	—	—
Mour.	7.30	6.52

c) Un sérum hypercholestérinémique est divisé en 2 fractions ; chacune est mise en présence de 0.10 de cholestérine pulvérisée ; l'une est ensemencée, l'autre ne l'est pas. Après 36 heures d'étuve on dose :

dans le sérum ensemencé. . . . 2.58

dans le sérum non ensemencé. 2.45

Donc l'infection d'un sérum augmente ou diminue selon les cas sa teneur en cholestérine.

Elle ne gêne pas le pouvoir de redissolution du sérum ; elle semble même l'augmenter.

3. L'infection mise à part, le fait de placer à l'étuve un sérum est-il capable de modifier sa teneur en cholestérine ? Autrement dit un sérum stérile « vivant » peut-il détruire ou créer de la cholestérine ? Il ne le semble pas, puisque dans le Tableau I nous relevons 5 sérums qui avant comme après étuve restent identiques :

	avant étuve	après étuve
	—	—
Chim.	1.95	1.95
Droz.	3.00	3.00
Ball.	5.40	5.40
Mour.	7.30	7.30
Olies.	2.29	2.31

* * *

Il n'en reste pas moins qu'un certain nombre de sérums sont capables de redissoudre de la cholestérine dans des proportions notables, tandis que d'autres sont paradoxalement capables d'en détruire ou d'en précipiter. C'est là le fait le plus marquant de cette série d'expérimentations.

L'idée vient tout naturellement de comparer le pouvoir dissolvant d'un sérum à son taux initial de cholestérine ; le tableau II nous montre :

1. *Que ce sont les sérums hypercholestériniques qui dissolvent le plus et d'autant plus que leur taux initial de cholestérine est plus élevé.*

2. *Que ce sont aussi et paradoxalement les sérums hypercholestériniques qui détruisent ou précipitent de la cholestérine, et d'autant plus qu'ils sont plus riches en cholestérine.* Si nous pouvons user d'une comparaison, grossière et d'ailleurs fausse, tout se passe comme si il s'agissait d'une solution sursaturée, dans laquelle l'adjonction d'un cristal entraîne la précipitation de la quantité du produit indûment dissoute (1).

Le mécanisme de ces différences de solubilisation de la cholestérine dans les sérums est sans doute complexe. S'agit-il d'une dissolution de la cholestérine, d'une transformation en produits qui ne donnent plus la réaction de Libermann, ou d'une adsorption sur les autres colloïdes du sérum ? C'est à cette dernière hypothèse que nous

(1) Dans l'un et l'autre cas, il eut été intéressant de doser en même temps que la cholestérine dissoute, la cholestérine cristallisée restante. Nous l'avons essayé sur deux sérums à pouvoir dissolvant élevé, auxquels nous avions ajouté 0.10 de cholestérine. La quantité de cholestérol non dissoute a été reprise par l'éther, puis par le chloroforme. Le résidu d'évaporation a été pesé ; on y a même appliqué la technique colorimétrique de Grigaut. Mais *la pesée* a donné un résultat trop supérieur à 0.10 pour admettre qu'il puisse correspondre au cholestérol seulement : d'autres substances également solubles dans l'éther ou le chloroforme ont dû certainement être entraînées. *Le procédé colorimétrique* de Grigaut a donné pour les deux échantillons un chiffre sensiblement égal à 0.10 ; mais les limites d'approximation du procédé, les causes d'erreur résultant du prélèvement, etc..., ne permettent pas de considérer ces résultats comme suffisamment précis. La quantité de cholestérol dont les deux sérums avaient été augmentés étant de 1 gr. 50 pour 1000, cela ne correspond pour le volume de 5 cm³ de sérum mis en œuvre qu'à 0.07 de cholestérol dissous ; c'est-à-dire qu'il faudrait retrouver dans nos dosages 0.093 au lieu de 0.100. Une différence aussi minime n'est pas appréciabe dans les conditions de l'expérience

tendons à nous rallier. J. Loiseleur et Melle R. Morel étudiant la répartition de la cholestérine dans les sérums normaux et pathologiques écrivaient en effet tout récemment : « la cholestérine, colloïde négatif, peut être considérée comme liée moins par éthérification que par adsorption sur les autres colloïdes du sérum ; en effet l'extraction de la cholestérine par un solvant n'en intéresse qu'une faible partie ; si au contraire, comme dans la méthode de Grigaut, on alcalinise le sérum, l'extraction est totale. On peut expliquer le fait en considérant qu'en milieu alcalin les protides amphotères deviennent négatifs et n'adsorbent plus la cholestérine ».

Peut-être les variations du pouvoir dissolvant s'expliquent-elles par des différences du ph. des sérums, et faut-il chercher dans les modifications des constantes physico-chimiques du sang l'explication des tendances précipitantes des hypercholestérinémiques.

V. Modifications du pouvoir dissolvant des sérums sous l'influence de l'insuline

Si certaines concrétions cholestériniques de même que certaines hypercholestérinémies sont influençables par l'insuline, il était logique de penser que le pouvoir dissolvant du sérum devait subir par le traitement insuliné, des modifications. L'expérience a confirmé cette hypothèse.

Nous avons étudié à ce point de vue deux malades :

Mme Droz. Cholécystite lithiasique opérée

et M. Nerv. Diabète chez un syphilitique ancien.

Nous rappelons que leur pouvoir dissolvant était le suivant :

Avant l'insuline

	Avant	Etuve	Etuve + Cholest	Augmentation 0/0
Mme Droz.	3.00	3.00	3.15	+ 5 0/0
M. Nerv.	3.26	3.33	3.00	— 7.9 0/0

Ces deux malades ont été mis à l'insuline (20 unités d'endopancrine par jour) pendant 10 jours. A la fin de la cure l'étude du pouvoir dissolvant de leur sérum fut reprise ; en voici les résultats :

Après l'insuline

	Avant	Etuve	Etuve + Cholest	Augment. absolue	Augment. 0/0
Mme Droz.	3 (cult. 0)	3.19 (cult. +)	4.54 (cult. 0)	+ 1.54	+ 51 0/0
M. Nerv.	2.58 (cult. 0)	3.48 (cult. +)	4.05 (cult. 0)	+ 1.47	+ 56 0/0

Ces faits sont assez démonstratifs pour qu'il ne soit pas nécessaire d'insister. Et les conclusions s'en dégagent aisément.

Conclusions. — 1. Chez 2 cholestérinémiques l'un d'origine biliaire, l'autre d'origine pancréatique, le traite-

ment insulinique augmente le pouvoir de dissolution du sérum

l'un passe de + 5 0/0 à + 51 0/0
l'autre passe de — 7,9 0/0 à + 56 0/0

2. Il convient de remarquer que ce pouvoir dissolvant ne dépend pas du type étiologique de l'hypercholestérinémie, pas plus que du taux absolu de la cholestérinémie.

Nos deux malades ont augmenté leur pouvoir dissolvant; mais l'un (biliaire) a un taux sanguin de cholestérine inchangé, tandis que l'autre (diabétique) l'a abaissé de 3 gr. 26 à 2 gr. 58.

Observations

Nous donnons ci-dessous quelques-unes de nos observations les plus typiques.

Observation I

Mme P..., 59 ans, entre salle Lisfranc en janvier 1927 dans le service de M. le Professeur Lœper, atteinte d'un rhumatisme chronique déformant typique.

Le début qui remonte à 1918 s'est fait par les poignets, les coudes, puis les épaules, ses articulations étant devenues successivement douloureuses et gonflées; quelques mois après, les genoux se prennent et la marche devient impossible. Enfin les doigts se raidissent et les mains se déforment. C'est seulement depuis un an que sont apparues à la face postérieure des deux coudes deux petites masses dures et irrégulières, indolentes, ressemblant à un hygroma.

Aucun antécédent infectieux.

A l'examen la marche est absolument impossible sans l'aide de béquilles. Les orteils sont déformés, soudés et

déviés en dehors, les tibio-tarsiennes sont ankylosées, et le pied tombe en varus équin. Les genoux sont difficilement mobilisables, leur flexion est très limitée ; ils sont le siège de craquements.

Au membre supérieur c'est le même aspect ; les lésions articulaires prédominent à l'extrémité : les mains sont déformées en coup de vent, les doigts ankylosés ont des nodosités d'Heberden typiques.

La colonne vertébrale est raidie et présente une certaine cyphose.

Les autres appareils sont indemnes.

Cholestérinémie 1,32.

Un des hygromas est prélevé et une analyse chimique pratiquée par M. Tonnet y révèle :

Pigments biliaires.	Néant.
Urobiline.	Néant.
Acide urique. . . .	Néant.
Carbonates.	Néant.
Acide oxalique. . .	Néant.
Cholestérine. . . .	Réaction très positive.
Phosphates.	Réaction fortement positive.
Chaux.	En forte proportion.
Magnésie.	Traces.

Il s'agit donc d'un rhumatisme chronique déformant typique avec *concrétions phosphato-cholestériniques*.

L'intra-dermo à l'huile cholestérinée est fortement posi-

tive ; c'est une des plus fortes et des plus durables que nous ayons observées. De l'étendue d'une pièce de deux francs, papulo-érythématheuse pendant les quatre premiers jours, elle perd ensuite sa rougeur, mais l'induration nodulaire du derme persite sans modifications appréciables pendant un mois.

Observation II

Madame Ball... nous est envoyée par notre ami M. Debray. Elle est porteuse depuis 1921, d'un xanthome tubéreux.

Les nodules xanthomateux apparurent en 1921, simultanément sur la face d'extension des deux coudes, sans douleur ni gêne fonctionnelle d'aucune sorte. Leur nombre va en augmentant ; et il s'en développe bientôt à la face antérieure des genoux, aux fesses, à la partie postérieure des cuisses, à la paume des mains et à la face palmaire des doigts.

D'abord traitée à St-Louis pendant 5 ans (?) par des injections d'insuline, elle va consulter ensuite à l'hôpital Amb. Paré ; sa glycémie est alors de 1 gr. 31, son urée sanguine de 0. 42, sa cholestérinémie de 7 gr. 50 ; elle reçoit 20 injections d'endopancréas à 20 unités cliniques chacune. Malgré le traitement les nodules grossissent et se multiplient.

Quand nous l'examinons (octobre 1927) nous constatons

une efflorescence abondante prédominant au niveau de zones d'extension des membres ; ce sont des nodules jaune chamois intra-dermiques du volume d'un grain de mil à celui d'un petit pois : juxtaposées aux coudes et aux genoux, elles s'étendent en se dispersant vers le bras ou la cuisse ; quelques taches petites et légèrement jaunâtres sur la face antérieure du thorax sont sans doute des nodules xanthomateux jeunes.

Pas de signes cliniques d'insuffisance hépatique ; le foie est normal.

Pas de glycosurie.

Pas de stigmates de spécificité.

Aucun trouble digestif.

Rien à noter dans les antécédents personnels qu'un épisode arthralgique discret de nature indéterminée.

Dans les antécédents collatéraux et héréditaires on relève un ulcus gastrique chez un frère, des coliques hépatiques chez une sœur et chez la mère, mais pas de xanthome familial.

L'intra-dermo à l'huile cholestérinée est particulièrement forte et durable mais elle n'apparaît qu'au 8e jour : pratiquée le 15 octobre elle est à l'heure actuelle en regression, mais persiste encore, l'intra-dermo colloïdale est nettement positive mais moins forte (l'injection intradermique de soufre colloïdal ne détermine aucune réaction).

Signalons que l'intra-dermo à l'huile d'olive simple

détermine une petite réaction papulo-érythémateuse (0,50), mais qui n'est nullement comparable à celle de l'huile cholestérinée.

La réaction de floculation du sérum est nettement positive : 221.002.200.000.

Le pouvoir de dissolution du sérum vis-à-vis de la cholestérine est de 1 gr. 05 (5 gr. 40 à 6 gr. 45), en augmentation de + 19 0/0.

Observation III

M. Hart... 50 ans, entre salle Lorain dans le service de M. le Professeur Lœper pour une affection gastrique dont le début remonte à l'âge de 38 ans évoluant par crises espacées ; l'examen clinique et radiologique prouve qu'il s'agit d'un ulcus gastrique.

Dans ses antécédents on ne trouve rien à signaler. Une intra-dermo à l'huile cholestérinée est pratiquée comme nous le faisions chez tous nos malades. Elle se montre fortement positive et durable laissant à sa suite, au bout d'une dizaine de jours, une induration nodulaire du derme. Une intra-dermo à l'huile d'olive simple est absolument négative.

Sur la constatation de cette intra-dermo paradoxalement positive, on reprend l'examen du malade et on trouve au niveau du pavillon de l'oreille droite 2 petits tophi de la grosseur d'une lentille qu'on prélève la biopsie. L'examen

chimique qu'en fait M. Tonnet y prouve l'existence de cholestérine.

Cholestérinémie 3 gr. 20.

Réaction de floculation 220.000.122.000.

Signalons que 8 injections d'insuline (16 unités) ont été faites à ce malade : elles n'ont modifié en rien l'intra-dermo-réaction.

Observation IV

M. Nerv... est un spécifique ancien avec BW + dans le sang qui depuis 5 ans est soigné comme malade externe dans le service du Professeur Lœper. Sa glycosurie oscille aux environs de 70 gr. par litre, sa polyurie est de 2,5 à 3 litres par 24 heures.

Par deux fois il a présenté des périodes d'amaigrissement avec présence de corps cétoniques dans l'urine Une cure insulinique a été chaque fois instituée qu'il a fallu interrompre vers la 10e injection à cause d'une érythrodermie et d'œdème insulinique.

Son intra-dermo est négative (huile cholestérinée et cholestérine colloïdale).

Sa réaction de floculation est négative.

Le pouvoir dissolvant de son sérum est de — 7,9 0/0 (3 gr. 26, 3 gr.).

On le soumet à une cure d'endopancrine (20 unités par jour) qu'on est obligé d'interrompre au bout de 8 jours à

cause d'une érythrodermie insulinique. A la fin de ce traitement :

Son intra-dermo reste négative.

Sa réaction de floculation reste négative.

Sa cholestérinémie baisse à 22.58.

Son pouvoir dissolvant augmente et passe de — 7,9 0/0 à + 56,9 0/0 (2 gr. 58 — 4 gr. 05).

Sa glycosurie par contre reste à peu près inchangée.

Observation V

Mme Droz..., 45 ans, a été opérée en juillet 1927 par le docteur Riche à l'hôpital Tenon, d'une cholécystite lithiasique.

En octobre quand elle revient nous consulter elle ne présente aucun des signes de lithiase biliaire en évolution.

Sa cholestérinémie est à 3 gr.

Son pouvoir dissolvant est + 5 0/0 (3 gr. — 3 gr. 15).

Son intra-dermo est négative (huile cholestérinée et suspension colloïdale).

Sa réaction de floculation est négative.

Elle est soumise à une cure de 10 injections quotidiennes de 20 unités d'endopancrine, du reste bien tolérée.

Après la cure :

Sa réaction de floculation, son intra-dermo restent négatives.

Sa cholestérinémie *n'a pas baissé*.

Mais son pouvoir dissolvant est passé de + 5 0/0 à + 51 0/0 (3 gr. — 4 gr. 54).

Observation VI

Mme Olies... est hospitalisée salle Lisfranc, dans le service du Professeur Lœper. Elle est diabétique (6 gr. de sucre par litre d'urine) et azométrique (1 gr. 95). Elle présente un gerontoxon discret et une rétinite albuminurique vérifiée à l'ophtalmoscope par le docteur Lagrange.

Cholestérinémie 2 gr. 29.

Pouvoir dissolvant du sérum + 31 0/0 (2 gr. 29-3 gr.).

Cholestérino-réaction (huile et suspension) *négative* à deux reprises.

Réaction de floculation du sérum *positive* à deux reprises 222.222.100.000.

CONCLUSIONS

1. Dans le déterminisme des maladies précipitantes la cholestérine joue un rôle considérable, affirmé à la fois par l'hypercholestérinémie qui s'y révèle à peu près constante, et par la présence de cholestérine pure ou associée dans les différents dépôts cutanés, articulaires, vésiculaires ou oculaires qui caractérisent cliniquement ces affections.

2. L'intra-dermo-réaction à l'huile cholestérinée à 3 0/0 ou à la suspension colloïdale de cholestérine, est une méthode simple permettant de déterminer les tendances précipitantes d'un organisme déterminé. Elle nous a semblé positive dans les seules maladies précipitantes, à condition de ne considérer comme valables que les réactions papulo-érythémateuses de l'étendue d'une pièce de 1 franc et durables, c'est-à-dire persistant au moins 4 jours. Il est recommandable de pratiquer en même temps une injection témoin à l'huile d'olive qui donne un résultat ou négatif ou légèrement positif, mais jamais comparable à celui qu'on obtient avec les produits cholestérinés.

Une cholestérino-réaction positive coexiste presque tou-

toujours avec une hypercholestérinémie ; par contre l'hypercholestérinémie n'indique pas fatalement que l'intra-dermo doive être positive : elle ne le sera que si cette hypercholestérinémie tend à déterminer des dépôts locaux.

3. Cette tendance précipitante ou floculante d'un organisme peut encore se manifester *in vitro* quand on mélange en proportions données le sérum du sujet à une suspension colloïdale de cholestérine. La technique de cette floculo-réaction est très analogue à celle du benjoin colloïdal.

4. Ni l'insuffisance hépatique expérimentale, ni la ligature du cholédoque ne nous ont permis de réaliser chez le cobaye et chez le lapin d'intra-dermo cholestérinée et de floculo-réactions positives.

Mais du seul point de vue biologique, nous avons pu mettre en évidence les faits suivants :

a) La suspension colloïdale injectée dans le derme du cobaye se rassemble rapidement en gouttelettes de cholestérine, imprègne électivement certaines fibres musculaires (tissu pour lequel ce corps paraît avoir une affinité élective) et peut même au bout d'un certain temps passer à l'état de cristaux tabulaires.

b) La résorption de cholestérine colloïdale déposée en sac de collodion dans le péritoine du cobaye est considérablement augmentée quand on détermine une insuffisance hépatique expérimentale, ou qu'on traite l'animal par l'insuline. Ce dernier fait confirme le rôle du pancréas dans le métabolisme de la cholestérine.

5. Un sérum humain mis en présence de cholestérine cristalline est capable d'en dissoudre, et d'autant plus qu'il est initialement plus chargé en cholestérine. Ce pouvoir dissolvant ne dépend exclusivement de l'infection accidentelle ou provoquée du sérum étudié, ni de son séjour à l'étuve ; il semble toutefois augmenté quand on ensemence le sérum.

Il est considérablement augmenté par la cure insulinique et ceci aussi bien lorsqu'il s'agit d'un lithiasique (cholestérinémie d'origine hépatique) ou d'un diabétique (cholestérinémie d'origine pancréatique).

Paradoxalement, dans un sérum qu'on a laissé en présence de cholestérine, on peut retrouver moins de cholestérine qu'avant l'expérience, comme si le sérum avait modifié ou précipité une partie de sa propre cholestérine.

Il n'en reste pas moins que certains sérums sont capables de se surcharger de cholestérine ou de se débarrasser d'une partie de celle qu'ils contiennent. Peut-être faut-il chercher l'explication de ces faits dans les modifications des constantes physico-chimiques desdits sérums, mais quelle que soit l'hypothèse à laquelle on se rallie, ces constatations nous semble apporter à la pathogénie des maladies précipitantes une contribution non négligeable.

BIBLIOGRAPHIE

La bibliographie antérieure à 1913 se trouve dans la thèse de GRIGAUT.

J. B. Abelons et L. C. Soula. — La fonction cholestérinogénique de la rate. *C. R. Soc. Biol.*, 17 avril 1920, p. 455. Académie des Sciences, 26 mai 1924.

Achard. — Troubles des échanges nutritifs, Masson, Paris, 1926.

Achard et Feuillie. — Rétinite brightique avec dépôts de cholestérine ; rétention d'urée avec hyperazotémie, rétention chlorurée avec hypochlorémie. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 20 juin 1913, p. 1208.

Aversenq, Maurin et Sermet. — Variations de la cholestérinémie dans le sang (*sic*). *Soc. Méd. Chirurg. et Pharm. de Toulouse*, février 1927.

M. B. Barker Beeson. — Un cas de xanthome et tumeurs. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 13 juillet 1923, p. 1116.

Bloor. — Journ. of biological chemistry 1916, t. XXV et XXVI.

Borgatti. — Sur la signification biologique de la cholestérine. Il Policlino (Sez Med), t. XXXII, 18 octobre 1925.

F. Chabrol, H. Bénard et Gambillard. — Recherches sur l'élimination de la cholestérine par le foie. *Soc. Méd. Hôp.*, n° 26, 18 juillet 1924.

A. Chauffard. — Pathogénie de la lithiase biliaire. Rôle de l'hypercholestérinémie. *Presse médicale*, 15 novembre 1913.

A. Chauffard et Guy Laroche. — Article cholestérinémie in Traité de Sergent, Babonneix, Ribadeau-Dumas, t. XXIII.

A. Chauffard, G. Laroche et Grigaut. — Recherches sur l'origine de la cholestérine biliaire. *C. R. Soc. Biol.*, 10 mai 1913.

A. Chauffard, G. Laroche et Grigaut. — Recherches expérimentales sur la cholestérinémie après ligature du cholédoque. *C. R. Soc. Biol.*, 24 mai 1913.

A. Chauffard, G. Laroche et Grigaut. — Le cycle de la cholestérine dans l'organisme. *Annales de Méd.*, t. VIII, n° 3, septembre 1920.

A. Chauffard, G. Laroche et Grigaut. — Les dépôts locaux de cholestérine : rapports entre la cholestérine fixée et la cholestérine circulante. *Annales Méd.*, t. VIII, n° 5, novembre 1920.

A. Chauffard et J. Troisier. — Goutte et cholestérine. *Annales de Méd.*, t. IX, n° 3, mars 1920.

A. Chauffard et Wolf. — Structure et évolution du tophus goutteux. *Presse Méd.*, 1923, n° 97.

A. Chauffard et J. Girard. — Pleurésies cholestériniques. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 24 octobre 1924, p. 1434.

A. Chauffard, Brodin et Jovanovitch. — Traitement du xanthome diabétique par l'insuline. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 21 novembre 1924, p. 1573.

A. Chauffard, A. Grigaut et M. Nida. — Sur un cas de rétinite pure très amélioré par l'insuline. *C. R. Soc. Biol.*, 22 mai 1925, p. 1356.

A. Chauffard et Brodin. — Xanthome diabétique. *Soc. Méd. Hôp.*, 18 juin 1926.

Chiray, Le Clerc, Benda et Milochevitch. — La cholestérinocholie dans la lithiase biliaire. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 31 juillet 1925, p. 1253.

H. Colombies. — Recherches expérimentales et cliniques sur la cholestérine et son métabolisme. Th. Toulouse, 1924.

A. Coyon, N. Fiessinger et P. Meignant. — Pleurésie à cholestérine. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 27 juin 1924, p. 943.

Edwin Henes. — Cholestérinémie et réaction de Wassermann Amer. *Journ. of Syphilis*, octobre 1920, p. 685.

P. Gaudissart. — Hypercholestérinémie et rétinite albuminurique. *Presse Méd.*, 1921, p. 893.

A. Gilbert, E. Chabrol et H. Bénard. — Un cas de xanthome familial de forme pseudo-goutteuse. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 18 juin 1926, p. 1067.

E. Joslin. — The Treatment of diabetes mellitus with observations based upon 3000 cases. *Lea and Fibiger Philadelphia and* New-York, 1923.

A. Gosset, G. Loewy et J. Magrou. — Un mode de formation des calculs cholestériniques. *C. R. Soc. Biol.*, 31 juillet 1920, p. 120 ; *Bull. et Mém. Soc. chirurg.*, 1921.

Gray. — Lipoïds in 1000 diabetic bloods, with special regars to prognosis. *Amer. Journ. of med. Sciences*, juillet 1924.

Grigaut. — Le cycle de la cholestérine, Thèse Paris, 1913.

Hartmann. — Cholestérinémie et lithiase biliaire, *Journ. Prat.*, 19 janvier 1924.

M. Labbé. — Article arthritisme in Path med. Bezançon, M. Labbé, L. Bernard, A. Sicard, p. 675.

M. Labbé, Nepveux et J. Heitz. — Dosages de la cholestérine dans les parois artérielles. *C. R. Soc. Biol.*, 5 mai 1923.

M. Labbé et G. Heitz. — Cholestérinémie et métabolisme des graisses chez les diabétiques. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 7 novembre 1924, p. 1546.

M. Labbé et E. Tamalet. — Action de l'insuline sur l'hypercholestérinémie diabétique. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 14 novembre 1924, p. 1554.

M. Labbé et J. Heitz. — De la cholestérinémie chez les sujets atteints d'artérites oblitérantes, sujets diabétiques. *Annales méd.*, t. XVIII, n° 2, août 1925.

Guy Laroche. — Exposé de titres. Masson, Paris, 1926.

M. Landau. — Zur Physiologie des cholesterinstoffwechsels Berichte der natur forsch gesellschaft zù Freiburg, i B 17 décembre 1913, Bd XX.

J. Laskownicki. — De l'augmentation du taux de la cholestérine dans le sang sous l'influence des agents divers. Son rapport avec les défenses de l'organisme. *Polska Gazeta Lekarska*, t. IV, n° 50, 13 décembre 1925.

Lemoine et Gérard. — Lipoïdes et Paratoxines. Paris, 1912.

Lemoine et Gérard. — De l'action cholestérinogène des lipoïdes biliaires.

G. Linossier. — La cholestérine et son rôle en physiologie et en pathologie. Arch. des mal. app. digestif et de la nutrition, 1912.

M. Lœper. — Les maladies précipitantes et les concrétions *Prog. méd.*, 15 janvier 1921, p. 26.

M. Lœper et M. Debray. — Rapport au Congrès de Vittel, juin 1927.

M. Lœper, R. Garcin et J. Tonnet. — La goutte oxalo-cholestérinique. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 21 mai 1926, p. 783.

M. Lœper et G. Verpy. — Les dépôts de cholestérine dans certaines arthropachies chroniques. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 1918, p. 496.

J. Loiseleur et Mlle R. Morel. — Sur la répartition de la cholestérine dans les sérums normaux et pathologiques. *C. R. Soc. Biol.*, 11 novembre 1927.

J. W. Mac Nee. — Zur Frage des cholesteringehalts der galle während der Schwangerschaft Deutsch medizin wochensschrift, 22 mai 1913, p. 994.

Mac Carty. — *Annals of surgery*, 1919, p. 132.

A. Marie. — Précipitations de toxines par la cholestérine. *Soc. Biol.*, 11 juin 1921.

R. H. Mayor. — *Bull. of the Johns Hopkins Hosp*, janvier 1924, vol. 35, p. 395.

W. Mook et R. Wels. — Xanthome et hypercholestérinémie. *Archives of dermatology and syphilology*, t. VIII, n° 1, juillet 1923.

Mouriquand et Blanc Perducet. — Article Goutte in traité de Sergent, Ribadeau-Dumas, Babonneix, t. XXIII.

Mulon et R. Porak. — Excrétion de cholestérine dans le sang par les cellules du cortex surrénal. *C. R. Soc. Biol.*, 25 juillet 1914, p. 406.

G. Parturier. — De certains phénomènes endocriniens dans le cycle de la cholestérine. *Presse médicale*, 18 février 1925, p. 219.

Pautrier et G. Lévy. — Deuxième Congrès de dermat et vénérol langue française. Strasbourg, juillet 1923.

A. Policard et P. Paupert Ravault. — Les processus de nutrition des parois vasculaires et leur importance au point de vue pathologique. *Journ. de méd. de Lyon*, n° 188, 5 novembre 1927.

R. Porak et A. Quinquaud. — Teneur du sang veineux surrénal en cholestérine dans diverses conditions expérimentales. *Soc. Biol.*, 4 juillet 1914.

F. Rathery. — Article goutte.

F. Rathery et J. Gournay. — Xanthome diabète et syphilis. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 14 novembre 1924, p. 1531.

A. Richaud. — Sur le polymorphisme des cristaux de cholestérine. *C. R. Soc. Biol.*, 27 mars 1920, t. 83, p. 389.

G. Richard et J. Roesch. — Cholestérinémie et hypertension. *Ac. Méd.*, 30 mai 1926.

Rochond-Duvigneaud. — La rétinite albuminurique. Rapport au Congrès de la Soc. franç. d'ophtalmol, 1922.

G. Roussy. — Sur les réactions cytologiques produites dans les tissus par les dépôts locaux de cholestérine. *Soc. Biol.*, 5 juillet 1913.

G. Serono. — Le problème de la fixation du calcium dans l'organisme. *Presse méd.*, 9 novembre 1927, p. 1363.

N. A. Sokolov. — Contribution à l'étude de l'origine de la cholestérinémie. *Vratchebnoïé Delo*, t. VI, n° 13, 15 août 1923 ; *Deutsch Archiv f Klin medizin*, juin 1924, Bd 144.

Spillmann et Watrin. — Contribution à l'étude du xanthome papuleux généralisé. *Paris Médical*, 6 mars 1920, p. 193.

J. Stockmann. — Les pleurésies à cholestérine. Th. Paris, 1924.

G. Thibierge et R. J. Weissenbach. — Xanthome tubéreux disséminé et généralisé avec hypercholestérinémie considérable. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 31 mars 1911.

L. Wacker et X. Hueck. — Arch f experiment Path ou Pharmacol, 1913, Bd LXXXI, p. 373.

F. Widal, A. Weill et M. Laudat. — Etude comparative du taux de la cholestérine libre et de ses éthers dans le sérum sanguin. *C. R. Soc. Biol.*, 26 avril 1913, p. 382.

M. Wolff. — Le tophus goutteux. *Journ. méd. franç.*, t. XIII, juin 1924, p. 241.

E. Zunz, P. Govaerts et M. Peremans. — Un cas de pleurésie à cristaux de cholestérine. *Trav. amb. de l'océan*, 1918, t. II, p. 229.

TABLE DES MATIÈRES

PREMIÈRE PARTIE

Pages

INTRODUCTION 17

HISTORIQUE 19

Les intra-dermo réactions aux produits cholestérinés. 39

La réaction de flocufation du sérum (une figure) . . . 55

DEUXIÈME PARTIE EXPÉRIMENTALE

L'intra-dermo réaction cholestérinée chez le cobaye normal et dans l'insuffisance hépatique expérimentale (deux figures) 67

La réaction de floculation chez le cobaye normal et dans l'insuffisance hépatique expérimentale. 72

Résorption de la cholestérine chez le cobaye 73

Le pouvoir de dissolution des sérums humains. . . . 77

L'augmentation du pouvoir de dissolution du sérum sous l'influence de l'insuline. 83

OBSERVATIONS. 87

CONCLUSIONS. 95

BIBLIOGRAPHIE. 99

Imprimerie « Les Presses Modernes », 45, rue de Maubeuge, Paris
Ateliers à Troyes (Aube) et à Bar-le-Duc (Meuse)